PARIJS

Année 1973 N°

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

42

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Renée CABANAL-DUVILLARD née MILLET

LE 15 MARS 1936 A GAND (BELGIQUE)

Presentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE CONGENITALE DES EPIPHYSES POINTILLEES (MCEP)

PRESIDENT : MONSIEUR MALLET, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1973 N

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE NECKER-ENFANTS-MALADES

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Renée CABANAL-DUVILLARD née MILLET

LE 15 MARS 1936 A GAND (BELGIQUE)

Presentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE CONGENITALE DES EPIPHYSES POINTILLEES (MCEP)

PRESIDENT : MONSIEUR MALLET, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
1851

A mes parents

A mon mari et à mes enfants

A toute ma famille

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548021_0014

A Monsieur le Professeur MALLET

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il me soit permis de lui exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Notre reconnaissance va également à ceux qui nous ont communiqué des observations et à ceux qui nous ont aidé à faire ce travail :

Monsieur le Docteur BONNETTE,

chef du service de Pédiatrie de l'hôpital de Saint-Germain en Laye

Monsieur le Docteur BUHRER,

Electro-Radiologiste des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur M. LELONG

Monsieur le Professeur Agrégé MAROTEAUX

Monsieur le Docteur MERCIE,

Chef du service de Pédiatrie de l'hôpital de Fontainebleau

Monsieur le Docteur VERMEIL

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE CONGENITALE DES EPIPHYSES POINTILLEES

(M.C.E.P.)

P L A N

Introduction

Historique et terminologie

Observations

Symptomatologie clinique

- généralités
- atteinte osseuse
- dystrophie articulaire
- dystrophie cutanée
- dystrophie oculaire
- dystrophie viscérale
- débilité générale
- signes radiologiques
- évolution

Publications récentes

Examens de laboratoire

Etude anatomo-pathologique

Etiopathogénie

Diagnostic différentiel

Conclusion

Bibliographie

I N T R O D U C T I O N

La maladie congénitale des épiphyses pontuées est très rare. Elle a cependant déjà donné lieu à de nombreux écrits et reste toujours d'actualité bien qu'une étude très complète en ait été faite en 1964 par J. SAUGIER dans une thèse remarquable.

Depuis cette époque, en effet, une trentaine de cas nouveaux ont été rapportés dans le monde, provenant de tous les continents, rencontrés dans toutes les races, dont une dizaine pour la France seule, soit environ 170 dossiers au total.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de présenter quelques observations récentes qui n'ont pas fait l'objet de publication antérieure.

FRASER propose pour cette maladie la fréquence de 1 pour 500.000 naissances.

Cette affection reste mystérieuse dans son origine et déconcertante dans son évolution. Dès à présent, on doit insister sur le caractère très polymorphe de cette

"maladie" qui, en fait, n'est peut-être qu'un syndrome regroupant des faits cliniques différents.

Le point commun et constant de toutes ces formes est l'existence de calcifications épiphysaires dont nous rappelerons plus loin les principales caractéristiques.

Avant de présenter l'histoire de nos malades, nous rappellerons brièvement :

- l'historique et la terminologie de la maladie congénitale des épiphyses ponctuées.
- Ensuite nous étudierons nos observations personnelles.
- La symptomatologie clinique et radiologique avec son évolution.
- Les particularités des observations récentes.
- L'étiopathogénie à la lumière des éléments anatomo-pathologiques, des examens pathologiques, des examens de laboratoire, ainsi que des essais thérapeutiques; en terminant par les problèmes diagnostiques qui peuvent se poser.

HISTORIQUE ET TERMINOLOGIE

La maladie a été décrite cliniquement par LANGHANS en 1893; plus tard, grâce aux progrès de la radiologie CONRADI en 1914 est le premier à avoir individualisé cette maladie à laquelle son nom est resté attaché. Il la décrit sous le titre de "Chondrodystrophie foetalis hypoplastica". L'enfant dont il rapporte l'histoire clinique, une fillette âgée de 3 semaines, présente un raccourcissement du membre inférieur droit, et des modifications du faciès : enselure nasale, hypertélorisme. Elle a en outre une cataracte congénitale bilatérale.

CONRADI insiste sur l'aspect radiologique particulier: la présence de nombreux petits points opaques au niveau des régions épiphysaires qu'il interprète comme des noyaux d'ossification anormaux. Bien qu'il attire l'attention sur ces images inhabituelles, il rattache néanmoins cette affection à une forme incomplète d'achondroplasie.

Dix ans plus tard, en 1924, TISDALL et ERB en publient le second cas. Frappés, eux aussi, par les opacités punctiformes visibles sur les clichés, ils l'intitulent :

" Report of two cases with unusual calcareus deposits ".

En 1931, les observations restent très peu nombreuses, mais deux nouvelles dénominations sont proposées, l'une par HUNERMANN : " Chondrodystrophia calcificans congenita " encore très employée par les auteurs de langue allemande, l'autre par LIGHTWOOD : " Stippled epiphyses ".

A l'occasion de la découverte de cas sporadiques, diverses appellations apparaissent dans la littérature; les unes purement descriptives mettent l'accent sur l'aspect ponctué des épiphyses ou sur l'existence d'une chondrodystrophie :

- punctate epiphyseal dysplasia	BATEMAN	- 1936
- chondrodystrophia foetalis calcaréa	BURCKHARDT	- 1938
- punctate épiphyseal dysplasia	MAITLAND	- 1939
- dysplasia epiphysialis punctata	FAIRBANK	- 1949
- congenital stippled epiphyses	FORD	- 1951

D'autres appellations impliquent une notion pathogénique:

- chondroangiopathie calcarea seu punctata COCCHI - 1950
- calcinose foetale épiphysaire chondrodystrophiante.

Cette terminologie, par la variété et le nombre des dénominations utilisées met en évidence les difficultés rencontrées à classer cette maladie de cause inconnue et dont les modalités sont très variables, comme nous le verrons au cours de la description.

De ce fait, plusieurs critiques ont été émises :

- emploi fâcheux du terme " chondrodystrophie " alors qu'elle est parfois absente.
- implication d'une hypothèse étiologique non confirmée telle " chondroangiopathie ".

Pour notre part, nous utiliserons le nom de " maladie congénitale des épiphyses pointillées " (M.C.E.P.) en nous référant à JEUNE. Cette dénomination, ne présumant pas de l'origine, insiste sur les signes radiologiques : pointillé épiphysaire, aspect nécessaire et suffisant à lui seul pour affirmer le diagnostic.

OBSERVATION N° 1

L'enfant Laurence L.... entre à l'hôpital de Fontainebleau dans le service de Pediatrie à l'âge de 11 jours pour ses polymalformations.

Antécédents personnels

Il s'agit d'un premier enfant
La grossesse et l'accouchement sont normaux
Le P.M. est 2,500 kg.

Aucun antécédent familial particulier n'est trouvé.

L'examen à l'entrée montre d'abord :

- les anomalies et déformations osseuses :
  - la petite taille 44 cms
    P.C. 32 cms. P.T. 30,5 cms.
  - le cou très court
  - les pieds bots
  - surtout, une micromélie rhizoméžique des 4 membres, asymétrique aux M.S. : M S D^t = 10 cms
    M S G = 12 cms
  - le massif facial est aplati ainsi que la racine du nez.
  - les oreilles sont mal ourlées.
  - à noter les doigts très longs.
- les signes cutanés :
  la peau est atteinte d'ichtyose à larges squames jau-

nâtres sur le tronc et les doigts.

- les signes oculaires :

  cataracte bilatérale plus importante à droite.

  Les autres examens :

  - le coeur est normal (E C G normal à 4 mois)
  - l'abdomen est volumineux avec déhiscence musculaire à gauche.
  - pas d'autres anomalies.

L ' EXAMEN RADIOLOGIQUE

fait porter le diagnostic de maladie des épiphyses pointillées. En effet, il montre :

- les calcifications nombreuses, en tête d'épingle sur les cartilages des épiphyses, et des os courts;
  - épiphyses numérales supérieures
  - carpes
  - épiphyses fémorales et tibiales supérieures et inférieures
  - tarses
  - tous les corps vertébraux
  - le crâne est normal
- le raccourcissement surtout rhizomélique des membres et l'inégalité des membres supérieurs.
- des malformations des corps vertébraux très difficiles à préciser sur ces premières radios.
- l'aspect trapu et court des os longs avec élargissement diaphysaire est net.

A 4 mois un nouveau bilan radiologique est fait :

- les calcifications épiphysaires ont une localisation identique mais paraissent plus denses aux épineuses et apophyses transverses depuis les premières vertèbres dorsales;
- les malformations des vertèbres sont ici beaucoup plus nettes : hemivertèbres, corps vertébraux aplatis, vertèbres cunéiformes, irrégulières.
- à noter l'aspect anormalement dense des diaphyses des os longs.
- il n'y a pas de calcifications laryngées.

L' Evolution

A 4 mois la taille est 45 cms : S.I. 16 cms
S.S. 29 cms

P.C. 38 cms

A 6 mois la taille : 54 cms
le poids : 6 kgs

- l'évolution est surtout marquée par des épisodes infectieux :
  - tuméfaction purulente au cuir chevelu
  - diarrhée à staphylocoque
  - dyspnée laryngée fébrile, à l'âge de 5 mois.
- A l'âge de 6 mois, l'enfant est atteinte d'une pyrexie importante, sans signes de localisation, pendant 8 jours. Après une courte amélioration son état s'altère, elle devient très dyspnéique et elle décède rapidement.

La vérification anatomique : montre

- une malformation du côlon gauche de calibre très grêle par rapport au droit.
- un rein gauche en position ectopique droite, ayant un début d'hydronéphrose.
- des mégauretères bilatéraux.

L'étude histologique (Pr. DUPERRAT)

- "la biopsie osseuse (vertèbre dorsale) montre un vaste chondrome bénin, à cellules ovalaires.
- dans le côlon descendant : on décèle la présence de nombreuses cellules sympathiques dans le plexus d'Auerbach, constatation qui contredit formellement le diagnostic de maladie de Hirschprung.
- les reins sont le siège d'une pyélonéphrite aiguë ascendante.

Le décès peut éventuellement s'expliquer par une septicémie avec comme point de départ une infection urinaire jusque là méconnue."

En résumé : il s'agit d'une forme grave caractéristique de la maladie comportant :

- raccourcissement des membres à prédominance rhizomélique
- asymétrie des membres
- atteinte du rachis
- ichtyose
- cataracte bilatérale
- débilité générale - décès à l'âge de 6 mois

L'autopsie révèle des malformations rénales, des voies urinaires et des intestins.

OBSERVATION N° 2

L'enfant M. Véronique entre dans le service de Pédiatrie à l'âge de 1 mois pour son aspect dysmorphique.

Antécédents personnels : on ignore comment se sont déroulés la grossesse et l'accouchement; quel était l'état de l'enfant à la naissance. On sait seulement qu'elle fut hospitalisée à l'âge de 4 jours pour troubles respiratoires avec cyanose et troubles digestifs importants liés à une volumineuse hernie diaphragmatique. opérée le jour même.

Les suites opératoires sont émaillées de quelques incidents infectieux. Au bout d'un mois l'enfant est transféré du service de chirurgie en médecine.

Les antécédents familiaux sont inconnus.

Examen à l'entrée. A 1 mois, l'enfant pèse 2 kg 400 et mesure 47 cms.

- Son cri est vigoureux.
- Son aspect est assez satisfaisant malgré la maigreur.

- Le dysmorphisme est essentiellement localisé au visage et aux mains.

  . Le visage a un aspect simiesque et est aplati dans son ensemble.
  - le nez est plat sans racine
  - les yeux sont globuleux, la langue normale mais

pendante.

- le maxillaire inférieur est proéminant

P.C. : 34,25 cm.

. les mains : des deux côtés, le pouce est rétracté, les doigts très longs sont déviés en coup de vent, la première phalange de l'index est aplatie et élargie. Il existe un hippocratisme digital.

- L'aspect des membres est normal : en particulier il n'y a pas de micromélie rhizomélique.
  . le cou est très court.
  . Il n'y a pas de limitations articulaires; seul le signe d'Ortolani est présent.

- La Peau est parfaitement normale.

- L'examen oculaire fait 13 jours plus tard est normal; en particulier, il n'y a pas de subluxation visible du cristallin comme dans la maladie de Marfan et le fond d'oeil est normal. Il existe un hypertélorisme.

- Le coeur est normal à l'auscultation.
  Un E.C.G. fait 13 jours plus tard montre :
  - un rythme sinusal rapide à 180
  - l'axe est normal (+ 90°)
  - des ondes T amples et pointues avec impression d'allongement de S T en D^2 et V F (la calcémie fut vérifiée par la suite : 79 mg °/oo

  En conclusion : pas de signes nets de malformation cardiaque.

- L'examen neurologique et psychomoteur est normal

L ' EXAMEN RADIOLOGIQUE

est fait à l'âge de 5 semaines. Il montre :

. des opacités punctiformes sur les cartilages des os courts au niveau:

- des tarses
- des genoux
- des hanches

. des déformations vertébrales :

-rachis lombaire : au niveau de L_4 il y a disjonction entre le corps vertébral et les lames.

- rachis cervical : les vertèbres sont tassées et altérées, les corps vertébraux irréguliers, non homogènes.

. les mains :

- les phalanges ont un aspect parallélipipédique.
- la 1ère phalange du 2ème doigt est très modifiée avec perte de substance.

Le bilan biologique est normal

E V O L U T I O N

L'enfant reste hospitalisée un mois au cours duquel elle fait des épisodes infectieux, diarrhéiques et cutanés, ainsi qu'une anorexie importante.
A la sortie, son poids est de 2,950 kgs et elle s'alimente normalement.

A 5 mois

L'enfant est revu pour un nouveau bilan.

Poids	5 kg 300
Taille	61 cms
P.C.	40 cms
P.T.	41 cms

L'enfant est en bon état de nutrition.

- Très nette amélioration de la dystrophie faciale.
- La mobilité de toutes les articulations est normale.
- Le signe d'Ortolani n'est plus retrouvé.
- Le développement psychomoteur est normal.
- Le reste de l'examen, en particulier cardiaque, est normal. L' E.E.G. est normal pour l'âge.
- L'aspect des mains n'est pas mentionné et il n'y a pas de nouveau bilan radiologique.

Cet enfant n'a pas été revu depuis. Nous savons seulement qu'à trois ans il menait une vie normale.

En résumé

Il s'agit d'une forme mineure, localisée, atteignant la face, les mains et le rachis.
Il n'y a pas de raccourcissement des membres.
Le pronostic vital est bon, mais les risques futurs de scoliose sont élevés.

OBSERVATION N° 3

L'enfant Claude SW. est né le 12 septembre 1956 et est suivi en consultations externes.

Antécédents personnels

- La grossesse s'est déroulée normalement à l'exception d'un traumatisme assez important, non précisé, survenu vers le 6ème mois et nécessitant un mois d'hospitalisation.
- L'accouchement a lieu 10 jours après terme, par une présentation de la face qui entraine un purpura du visage.

Antécédents familiaux

- Aucune anomalie n'est retrouvée dans la famille.

Dès le 1er examen

- L'aspect anormal et les déformations osseuses sont évidentes. On note en particulier :
  - Un raccourcissement symétrique des membres à prédominance rhizomélique.
  - Un raccourcissement des pieds et des mains qui sont particulièrement petits.
  - Une tête volumineuse, mais le périmètre cranien n'a pas été mesuré à la naissance.
  - Le visage est petit par rapport au crâne. Son aspect est particulier avec :
    - un nez en selle, un front proéminent,

- un hypertélorisme
- un menton petit et pointu.

. Le rachis est normal.

- La peau est normale.
- L'examen ophtalmologique est normal.
- Les autres examens viscéraux sont normaux.

EXAMEN RADIOLOGIQUE

- Les premiers examens sont faits à l'âge de 3 jours et de 16 jours et montrent :

1) Aux membres inférieurs

- des petites calcifications, nettement séparées les unes des autres, siégeant au dessous et en arrière du noyau de l'astragale, des 2 côtés.
  C'est sur ce signe, s'ajoutant au raccourcissement des membres et à l'aspect particulier du visage qu'est porté le diagnostic de maladie des épiphyses pointillées.
- Un raccourcissement symétrique des fémurs.
- Les points d'ossification fémoraux inférieurs sont visibles bien que petits. Il n'y a pas de point d'ossification tibial supérieur.
- La trame des os longs est normale.

2) Aux membres supérieurs

Les clichés montrent en particulier :

- la brièveté du 1er métacarpien
- l'aspect court et trapu des os dont les extrémités sont larges.

3) Le crâne, radiographie à 1 mois ½, a un volume et une forme qui paraissent normaux. Le maxillaire inférieur est court, avec un angle peu dessiné, très ouvert.

E V O L U T I O N

1) Clinique : l'enfant est suivi jusqu'à l'âge de 7 ans.

- A 3 mois : l'enfant est opéré d'une fistule périnéale en rapport avec une imperforation anale jusque là méconnue.
  Les suites opératoires sont simples et le résultat de l'opération excellent et définitif.

  . A cette époque les mensurations sont :

Taille	55 cms
P.C.	41 cms
M.S. D^t et G	= 18 cms
M.I. D^t et G	= 19 cms

- La mobilité des articulations est normale.
- Le développement psychomoteur est normal.
- à 2 ans ½ : Progressivement on constate une amélioration de la silhouette.
  - Les membres inférieurs sont de proportion presque normale.
  - Le raccourcissement rhizomélique persiste aux M.S. la main descend à peine au niveau de la partie supérieure de la cuisse.
  - Les pieds et les mains sont toujours courts.
- à 7 ans
  - L'enfant a encore un aspect un peu trapu

- Son visage a peu changé, gardant le nez en selle, l'hypertélorisme, le menton petit, le front large et proéminent.
- Le développement psychomoteur s'est fait normalement; l'enfant va à l'école depuis l'âge de 5 ans.

2) Radiologique

- Les ponctuations s'agrandissent pendant les deux premières années, prenant un aspect arrondi.
- Le noyau du calcanéum est apparu à 2 ans ½ au contact de ces calcifications. Ce noyau a une forme irrégulière surtout à droite. Il est inégal dans sa densité. Les ponctuations semblent englobées dans l'os qui vient de se former.
- à 7 ans :

  Le calcanéum, des deux côtés a un aspect anormal. Sa partie antérieure et supérieure a un aspect irrégulier. Les contours sont fragmentés et arrondis comme si les ponctuations ne s'étaient pas bien incorporées à la structure de l'os.

- les membres supérieurs et inférieurs sont simplement un peu trapus, à la limite de l'appréciation.
- la main est normale, en dehors de la brièveté du métacarpien du pouce.
- le crâne est normal.
- L'aspect particulier des maxillaires inférieurs persiste, avec des angles très ouverts entre la branche montante et la branche horizontale.
- Le rachis est normal.

En résumé,

il s'agit d'un enfant atteint d'une forme très localisée de M.C.E.P. se traduisant cliniquement par un raccourcissement des membres et un aspect particulier du visage. Radiologiquement, les calcifications caractéristiques de la maladie sont essentiellement localisées au niveau des calcanéums et non pas sur les segments de membres raccourcis.

L'évolution clinique est excellente et va vers l'amélioration de la silhouette. L'évolution radiologique montre un développement anormal des calcanéums.

OBSERVATION N° 4

L'enfant Claire J. entre à l'âge de 1 jour dans le service de Pédiatrie de l'hôpital de St.Germain en Laye, pour un raccourcissement unilatéral des membres et des troubles cutanés.

- Les antécédents personnels et familiaux ne sont pas connus.

- L'examen à l'entrée

L'enfant pèse 2,500 kgs
Le P.C. est 31,5 cms

. Les anomalies et déformations osseuses sont évidentes et unilatérales atteignant seulement les membres gauches sous la forme d'un raccourcissement des 2 segments de membre.

	D	G
Bras	9	7,5
Av.Bras	7	5,5
cuisse	9	7
jambe	8	6,5

Le raccourcissement atteint donc (- 3,5 cm au M.I.G.
(- 3 cm au M.S.G.

. Le facies est normal

. Aucune limitation articulaire n'est mentionnée.

- L'atteinte cutanée est importante. Il existe :

. une éruption généralisée faite de maculo papules roses,

. de l'ichtyose aux 4 membres,

. un noevus alopécique de la région temporo-pariétale gauche.

. Il n'y a pas d'atteinte oculaire.

- Les autres examens viscéraux :

. Le coeur : un microsouffle systolique est entendu. L' E.C.G. fait quelques jours plus tard, est normal.

. L'abdomen est souple, le foie et la rate sont normaux.

- L'examen neurologique est normal pour l'âge.

L' EXAMEN RADIOLOGIQUE

montre :

1) les ponctuations caractérisant la M.C.E.P. Elles atteignent : les os longs à gauche :

- tête du fémur
- extrémité inférieure du fémur
- extrémité supérieure des tibia et péroné
- tête de l'humérus
- extrémité supérieure du radius

les os plats surtout à gauche :

- astragale et calcanéum G.

- os du tarse
- sacrum, sur ses bords , mais surtout à gauche
- tout le long des rachis.

2) le raccourcissement des os longs à gauche est net.

3) Il n'y a pas à cet âge (quelques jours) de déformations des corps vertébraux.

L'EVOLUTION

- Immédiate - A l'âge de 6 jours, l'enfant a une infection urinaire à Eccherichia coli. La courbe pondérale est longtemps stationnaire; elle commence à remonter à l'âge de 1 mois, et l'enfant sort à cet âge.

- A l'âge de 6 semaines, l'enfant est à nouveau hospitalisé pour une diarrhée à coli 26 B_6 avec déshydratation, cèdant normalement au traitement antibiotique et aux perfusions.

- A l'âge de 7 mois, l'enfant est revu.
  Le raccourcissement s'est accentué au membre inférieur G , et est devenu rhizomélique au membre supérieur G.

	Droit	Gauche
Bras	9	8
Avant Bras	9	9
Cuisse	14	12
Jambe	16	13

- La différence entre les membres inférieurs atteint donc 5 cms.
- le développement psychomoteur est normal. L'enfant se tient assise.

En résumé,

il s'agit donc d'une forme de maladie des épiphyses pointillées unilatérale atteignant les membres gauches exclusivement, avec atteinte cutanée sous forme d'ichtyose et de noevus alopécique du même côté.

La débilité générale existe pendant les premières semaines, entrainant une prise pondérale insuffisante et une fragilité aux infections.

Ensuite, l'enfant semble se développer normalement.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

1) GENERALITES

Un certain nombre de faits, d'ordre général, frappent le clinicien. Ce sont :

- la rareté : nous avons déjà vu que FRASER estime sa fréquence à 1 cas sur 500.000 naissances.
- la survenue congénitale de l'affection.
- la régression progressive et plus ou moins importante des troubles se faisant spontanément jusqu'à l'âge de 3 ou 4 ans en moyenne, lorsque l'enfant survit pour atteindre et dépasser cet âge.
- l'absence d'étiologie précise.
- une symptomatologie clinique plus ou moins riche, mais toujours associée au syndrome radiologique.

Notons dès à présent un fait très important, à savoir le pronostic particulièrement sombre des formes totales associant :

- des signes cutanés
- des malformations cardiaques
- des malformations oculaires (cataracte bilatérale)

Diverses classifications ont été proposées.

Celle de MOSEKILDE qui classe 5 groupes de symptômes principaux nous parait la meilleure sur le plan descriptif.

- micromélie rhizomélique
- raccourcissement asymétrique des membres
- limitation des mouvements articulaires
- cataracte congénitale
- opacifications épiphysaires sur les clichés.

A ces 5 groupes principaux, s'ajoute celui des troubles associés : cardiopathies, dermatoses .... etc.

La classification de JEUNE repose sur le caractère évolutif de la maladie et est très claire. Il classe:

- les formes majeures où la symptomatologie est complète, mais où le pronostic est en général mauvais
- les formes mineures à expression purement radiologique, régressives et de bon pronostic
- les formes intermédiaires avec débilité congénitale appréciable.

Tous les auteurs insistent sur la débilité générale et la fréquence des complications digestives, de l'hypotrophie staturo-pondérale, ainsi que des surinfections (pulmonaires essentiellement).

2) ATTEINTE OSSEUSE

Les lésions du squelette peuvent s'étendre à tous les os d'origine endochondrale, respectant toujours les os de membrane (voûte du crâne).

Les épiphyses et apophyses peuvent être également altérées.

Les sièges de prédilection sont les os longs des membres. Les os courts et plats sont néanmoins très souvent atteints et les atteintes du rachis sont très fréquentes. Dans ce cas, les altérations portent aussi bien sur les corps vertébraux que sur les apophyses transverses et épineuses. La conséquence en est l'évolution ultérieure en de graves déformations cypho-scoliotiques dans environ 15 % des cas. (LISCHI - COMMINGS).

Notons enfin que toutes les localisations peuvent se voir et la littérature fait état de calcifications siègeant dans les cartilages thyroïdes et hyoïdes et même dans le trachée (HASSLER - JAROUSSE - LISCHI).

Le maître symptôme de l'atteinte osseuse est le raccourcissement des os longs, prédominant au niveau des fémurs et hémérus : micromélie rhizomélique entraînant le nanisme.

C'est avec une fréquence élevée que ce raccourcissement est asymétrique, un seul membre ou segment de membre étant touché.
Le raccourcissement asymétrique est retrouvé dans 72 % des cas par SAUGIER.

La taille est petite et permet parfois de parler de nanisme. Ce nanisme est d'autant plus visible qu'il est associé très fréquemment à un flexum irréductible des grosses articulations des membres inférieurs.

Notons enfin qu'il peut parfois ne pas exister de raccourcissement.

Si bien que toutes les combinaisons sont possibles :

- absence de raccourcissement
- raccourcissement asymétrique ou localisé à un seul membre.
- raccourcissement symétrique de 2 ou 4 membres.

Les anomalies du visage existent dans beaucoup de cas, bien que les ponctuations osseuses respectent les os de membrane (voûte du crâne et partie de la face): l'aplatissement de la racine du nez, produisant l'aspect classique de "nez en selle", constitue un des traits évocateurs de la maladie.

Parfois le front est bombé; ou encore oxycéphalie.

Plus fréquent est l'hypertélorisme (JADOUL, PICHOT-JANTON, ALLANSMITH etc...) Cet ensemble de malformations a pu faire parler quelquefois de faciès crétinoïde (BRIGGS)

plus souvent d'aspect mongoloïde (ALLANSMITH, BERREY, BOSSI, JOSEPHSON, MOSEKILDE, SOREL).

On rapprochera des anomalies du visage la brièveté du cou, la tête semblant alors posée directement sur le thorax. Egalement, les fréquentes malformations palatines (fissure, voûte ogivale etc ....) sont signalées.

Pour terminer le chapitre des malformations osseuses, signalons les altérations fréquentes de la morphologie des doigts : syndactylie, camptodactylie ....

De cette revue des anomalies morphologiques, il faut retenir que toute micromélie rhizomélique, même isolée, notée à la naissance ou dans les jours suivants doit faire penser à la possibilité d'une M.C.E.P., surtout s'il existe une asymétrie.

Ceci a pour conséquence immédiate de conduire à l'examen radiologique qui seul apporte la preuve formelle du diagnostic en montrant les nombreuses ponctuations squelettiques que nous étudierons plus loin, en détail.

3) DYSTROPHIE ARTICULAIRE

Le syndrome articulaire constitue un élément important du tableau clinique. SAUGIER le retrouve dans 56 % des cas des enfants atteints.

Plusieurs articulations sont habituellement atteintes. Les atteintes les plus fréquentes sont :

- la limitation articulaire aux mouvements passifs et actifs.
- souvent associée d'ailleurs à une attitude en flexum peu ou pas réductible.

Cette flexion irréductible de tel ou tel article est parfois l'élément qui a attiré l'attention en premier lieu. Au maximum, il peut exister un véritable blocage articulaire. Le flexum irréductible de hanche et de genou contribue de façon plus ou moins importante à la diminution apparente de la taille.

D'autres atteintes articulaires sont moins fréquentes que la limitation et le flexum; ce sont :

- la dysplasie ou la luxation de hanche, souvent bilatérale (FORD, SCHONENBERG, EBEL, ALLANSMITH, BERREY, LAZZARI).
- déformation en varus ou valfus des pieds; pieds bots varus équin (BRIGGS, MOSEKILDE, COHEN - SOLAL).

Toutes ces atteintes peuvent être isolées ou multiples, symétriques ou non.

4) DYSTROPHIE CUTANEE

La fréquence des altérations cutanées est grande : signalées dans 1/3 des cas, absentes dans 1/5 des cas, elles ne sont pas mentionnées dans environ la moitié des cas.

Le syndrome cutané se rencontre dans les formes mineures comme dans les formes graves : il ne semble pas représenter un élément de fâcheux pronostic.

Le polymorphisme des lésions cutanées est remarquable. La peau peut être le siège :

- d'un simple épaississement, de rugosité
- d'une véritable ichtyose (LIGHTWOOD)
- d'une érythrodermie desquamatine (ALLANSMITH, BODIAN).

Ce dernier auteur décrit un cas où la peau sous-jacente aux écailles d'hyperkératose a un aspect cireux, luisant, brillant et rouge. Il insiste sur le fait que dans la M.C.E.P., contrairement à l'ichtyose congénitale, la peau ne se rétracte jamais et ainsi ne provoque ni ectropion, ni rétraction des lèvres.
L'évolution de ce cas se fit vers le nettoyage complet, sans incident, au bout de six semaines, une crème émolliente non spécifique ayant été employée.

- d'une dermite exfolliatrice (BURCKHARDT, CHRISTIAENS)
- d'une hyperkératose ichtyosiforme (SCHONNENBERG).

Parfois, les altérations cutanées ont un caractère moins courant :

- dermite atopique (STRAIGHT)
- adhérances cutanées aux plans profonds (BATEMAN)
- élastorrhexis (MARTIN)
- incontinentia pigmenti (ALLANSMITH), très rare
- angiomes (STUVE, BLOXSOM, CHRISTIAENS).

COHEN-SOLAL cite l'hyperlaxité de la peau comme étant un signe habituel.

Aux anomalies de la peau viennent parfois s'ajouter des <u>anomalies des phanères</u> :

- les cheveux, les cils et les sourcils sont raréfiés, cassants.
- sur le cuir chevelu, on a observé des plaques d'alopécie cicatricielle (COMMINGS)
- les ongles peuvent être aussi altérés.

5) DYSTROPHIE OCULAIRE

Dernier des signes cliniques majeurs étudiés, la cataracte est habituellement bilatérale d'emblée. Typiquement, elle est notée dès la naissance.

Cependant, dans de rares cas, elle peut n'apparaître que plusieurs mois après. Mais elle est toujours décelée au cours de la première année. BLOXSOM signale un cas de survenue à l'âge de 11 mois. Lorsque la cataracte apparait, il est exceptionnel qu'elle se bilatéralise en deux temps, avec un certain décalage allant de quelques mois à plusieurs années (ALLANSMITH, DE TONI).

La cataracte revêt en général une forme typique débutant au pôle postérieur du cristallin, le plus souvent totale, nécessitant l'intervention chirurgicale.

La cataracte a une grande valeur pronostique. Constante dans la forme majeure de la M.C.E.P., elle constitue toujours un signe de granité extrême.

Cependant, un auteur (COHEN-SOLAL) considère que la cataracte - et les anomalies cutanées - s'observent dans les formes d'évolution favorable de la maladie. Il est le seul à émettre cette opinion.

L'atrophie optique est considérablement moins fréquente que la cataracte. JOLLY cite un cas d'atrophie bilatérale associée à une cataracte unilatérale.

Cataracte et atrophie optique sont normalement indépendantes.

On connait au moins six cas d'atrophie optique, avec décoloration des papilles, chez des enfants atteints de la M.C.E.P.
Outre celui de JOLLY (déjà cité), SAVIGNAC signale une atrophie unilatérale, le deuxième fond d'oeil étant difficilement visible.

Pour COMMINGS, l'association de l'atrophie optique à l'arrièration mentale indique l'altération du système nerveux central dans la M.C.E.P.

STRAIGHT évoque un aspect de fibroplasie rétro-lentale.

6) DYSTROPHIES VISCERALES

La littérature fait état d'un pourcentage élevé de malformations viscérales diverses dans la M.C.E.P.

Malformations cardiaques :

- association d'une communication interauriculaire et interventriculaire dans les cas décrits par SCHONENBERG et SCHALLOCK, ainsi que FABETCHITCH
- forme complète de canal atrio-ventriculaire (observation de LE MAREC)
- maladie de Roger (BOROWSKY)
- tétralogie de Fallot (ASANTI)
- persistance du trou de Botal (LIGHTWOOD)
- troncus arteriosus (TISDALL, ERB). Les auteurs insistent sur la présence de dépôts calciques dans la paroi cardiaque.

Les malformations cardiaques ne sont pas la cause directe habituelle de la mort. Mais l'association constante à une débilité intense est assurément une cause favorisante : SAUGIER signale que sur 16 cas connus, 2 seulement survécurent au delà de 1 an.

Malformations du tube digestif :

- macroglossie

- mégaoesophage (JAROUSSE)
- dilatation de la partie inférieure de l'oesophage (SACREZ)
- hernie diaphragmatique (nos observations n° 1 et 2)
- imperforation anale (observation n° 3)

Malformations de l'appareil excréteur

- hydronéphrose (BRIGGS, MARTIN, observation n° 1)
- megavessie (GOUZOT, MARTIN)
- troubles de la réabsorption tubulaire avec acidose rénale (JEUNE)
- rein ectopique (observation n° 1)

Hernies inguinales

Enfin, il faut citer encore la possibilité de troubles hématologiques :

- purpura thrombocytopénique, thrombotique, chez un enfant dont la mère avait reçu, pendant la grossesse, des salicylés et des sels d'or (YACOVAK)
- anémie hémolytique avec test de Coombs négatif et ictère supposé d'origine obstructive (YACOVAK)
- MOSEKILDE relate un cas d'hématurie sans qu'il soit précisé si l'origine en était sanguine ou urinaire.

7) DEBILITE GENERALE

Elle est toujours très marquée et tous les auteurs s'accordent à reconnaître que c'est elle qui domine le problème de l'évolution et de la survie.

Il s'agit habituellement de prématurés présentant une importante hypotrophie staturo-pondérale; le poids de naissance est souvent voisin ou inférieur à 2,500 g.

Les difficultés d'alimentation sont très fréquentes et accentuent l'hypotrophie initiale : anorexie, vomissements répétés, entrainent la cachexie qui peut souvent être mortelle. Chez les survivants, la croissance est ralentie.

Ces enfants fragiles ont une grande sensibilité aux infections, principalement pulmonaires et urinaires. Il n'est pas rare que le diagnostic soit posé à l'occasion d'une de ces complications infectieuses au cours desquelles on pratique des clichés radiologiques.

8) SIGNES RADIOLOGIQUES

La radiographie osseuse est capitale puisqu'elle permet de mettre en évidence l'aspect pointillé des épiphyses. Cet aspect constitue la condition nécessaire et suffisante pour affirmer le diagnostic soupçonné cliniquement. Ces opacifications s'accompagnent souvent de dystrophie osseuse; mais l'association n'est pas constante.

1) Les calcifications épiphysaires constituent le signe pathognomonique de la maladie. Elles sont :

- de forme arrondie
- de taille variable, mais toujours de petit volume, allant de celui d'une tête d'épingle à celui d'un petit pois
- de densité habituellement assez forte
- en nombre le plus souvent assez élevé, et donnent ainsi l'aspect pointillé caractéristique de la maladie.
- toujours situées sur des os d'ossification endochondrale, depuis la métaphyse jusqu'aux surfaces articulaires. Les opacifications paraissent isolées les unes des autres, ou au contraire, groupées en amas à la périphérie du noyau d'ossification. Elles se situent parfois au niveau des tissus mous périarticulaires.

Les opacifications ont une dissémination habituellement grande; par ordre de fréquence :

- les os des membres (fémur et humérus +++)
- la colonne vertébrale
- le bassin

plus rarement

- les côtes
- le sternum
- les omoplates
- l'os hyoïde
- la base du crâne.

exceptionnellement

- cartilage thyroïde
- cartilage cricoïde.

A l'opposé des formes diffuses les plus fréquemment observées, on trouve des formes radiologiques très localisées. SWOBODA et nous même publions une observation de localisation exclusive au tarse; mais cette éventualité est rare.

Il n'y a aucun parallélisme entre l'importance et l'étendue de la symptomatologie radiologique et l'importance de l'atteinte clinique. C'est ainsi que TEMSTET découvrit l'aspect pointillé des épiphyses du poignet et du coude à partir de la radiographie pratiquée pour la tuméfaction d'une phalange d'un doigt.

2) Les rapports qui unissent les points d'ossification normaux et les ponctuations sont décrits de façons fort différentes et contradictoires :

- PHILIPS a particulièrement insisté sur le fait que les opacifications sont indépendantes des noyaux d'ossification et qu'elles en restent distinctes, diminuant, s'estompant sans jamais fusionner avec ceux-ci.

- SAUGIER estime, au contraire, que "souvent on peut suivre leur incorporation progressive au centre d'ossification normal dont la périphérie apparait encore pointillée".
  Cet auteur estime que l'âge osseux est relativement peu perturbé, et se fait dans le sens d'un léger retard au niveau des épiphyses atteintes.

- CHRISTIAENS enfin parle de la fantaisie rencontrée dans l'ossification chez un de ses malades.

3) Le retentissement sur la croissance n'est pas constant, mais accompagne très souvent les ponctuations.

. Le retentissement sur la croissance des os longs consiste en :

a) une altération de la diaphyse qui peut être courte, large, aboutissant à un aspect trapu, incurvé , d'inégale longueur par rapport au 2ème os d'un même segment de membre ou par rapport à l'os symétrique contro-latéral.

b) une altération de la métaphyse qui est élargie,

déformée en diverses formes pouvant être comparées selon les cas à un champignon, à une haltère, etc...

c) des anomalies de la ligne d'ossification qui peut-être irrégulière ou présenter une orientation anormale avec convexité, ou concavité, ou obliquité etc..

. Rachis : il semble qu'auparavant, les malformations rachidiennes n'aient pas autant attiré l'attention que celles des membres.
Au sein du polymorphisme extrême de ces malformations, les auteurs ont décrit l'aplatissement des corps vertébraux, l'aspect cunéiforme des vertèbres, les hémi-vertèbres, larges schisis, et même absence d'une ou plusieurs vertèbres.

COMMINGS fait trois remarques :

1° plus les ponctuations sont lentes à disparaître, plus elles correspondent à de graves déformations.

2° les ponctuations rachidiennes sont lentes à disparaître.

3° le rachis est l'objet d'anomalies fréquentes même en l'absence de ponctuations.

Les déformations vertébrales ont pour conséquence l'apparition plus ou moins rapide de déformations cypho-scoliatiques plus ou moins graves (les déformations intrinsèques de la colonne et de la cage thoracique sont encore aggravées par la bascule du bassin consécutive à l'inégalité de longueur des membres inférieurs).

. Autres malformations :

- crâne : elles sont assez rares, diverses, et non spécifiques. Les plus citées sont la microcéphalie, la macrocéphalie et l'oxycéphalie.
- hanche : la radio montre des images de dysplasie ou de luxation uni ou bilatérale.

4) Cas de la Grossesse

Mentionnons avec une attention particulière le cas où le diagnostic de M.C.E.P. a été fait in utero grâce à l'examen radiographique.

HAYNES et WANGNER furent les premiers à faire un tel diagnostic qu'ils publièrent en 1951.

Plus tard, FRANCK et DENNY rapportent un nouveau cas diagnostiqué avant la naissance.

JAROUSSE et Coll. (1958) signalent sur un cliché pris chez une femme enceinte de 7 mois ½ l'aspect trapu du foetus avec diaphyse en massue évoquant de prime abord une achondroplasie. L'examen attentif des radiographies révélait la présence de ponctuation épiphysaires comparables à des noyaux d'ossification fragmentés siègeant à la partie supérieure et antérieure du rachis dorsal.

9) E V O L U T I O N

Les deux caractéristiques principales de l'évolution de la M.C.E.P. sont :

- le pourcentage élevé de morts au cours de la 1ère année
- la présence constante de séquelles (sauf exceptions) malgré la disparition des ponctuations épiphysaires.

1) Le pronostic vital domine l'évolution au cours de la 1ère année. Sur 88 cas suivis jusqu'à l'âge de 18 mois, SAUGIER cite 58 décès, soit 2/3 des cas.
Les deux principaux motifs de décès sont :

- la débilité générale, très fréquente comme nous l'avons vu. Rappelons que c'est elle qui est la cause de la mort dans le cas rapporté par BOSSI et PISANI, bien qu'il se soit agi d'une forme mineure, radiologique pure.
- la fréquence et la moindre résistance aux infections.

Redisons encore une fois que les malformations cardiaques ne sont pas une cause directe de décès.

2) Evolution clinique ultérieure

Si l'enfant survit au-delà des 12 à 18 premiers mois

le pronostic vital est bon. L'évolution des diverses dysplasies varie selon leur nature.

a) Les os : pour JEUNE, la croissance osseuse évolue schématiquement en 2 stades :

le 1er : de 6 mois à un an, au cours duquel se fait une aggravation relative de la micromélie, avec accentuation de l'asymétrie lorsqu'elle existe.

le 2è : à partir d'un an, souvent plus tard vers 3 ans, débute l'amélioration qui se poursuivra lentement : augmentation relative de la croissance des segments raccourcis, tendance à la correction au moins partielle des déformations.

Citons comme exemple l'observation de LISCHI dans laquelle la différence de longueur des membres inférieurs est restée constante (15 mm) depuis la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans.

Cependant, les séquelles sont fréquentes, difficilement prévisibles, souvent importantes. Les séquelles osseuses ne sont pas en rapport avec les ponctuations mais "trouvent une explication dans les bases anatomo-pathologiques de la maladie ....: lorsqu'il se produit une pénétration des anses vasculaires dans la couche spongieuse primaire du cartilage, la maturation est profondément troublée et l'on parvient à des aplasies ou à des hypoplasies avec des déformations osseuses ou à l'arrêt du développement". (LISCHI)

Les principales séquelles osseuses sont :

- la micromélie entraînant le nanisme. La micromélie est le plus souvent asymétrique.
- les cypho-scolioses qui apparaissent au cours de l'évolution.

Remarquons que les os ne sont pas atteints d'une fragilité particulière.

b) Les troubles articulaires ont une évolution rarement bien précisée. Il semble qu'elle se fasse vers l'amélioration, mais les séquelles demeurent néanmoins nombreuses et importantes.

c) Les lésions cutanées évoluent sans poser de problème particulier. Les desquamations ichtyosiformes régressent rapidement; les autres dermatoses laissent des cicatrices sans gravité.

d) La présence d'une cataracte nécessite l'intervention chirurgicale suffisamment précoce pour que l'enfant ne soit pas handicapé par des troubles visuels.
La cécité est définitive en cas d'atrophie optique.

e) Le psychisme des enfants atteints de M.C.E.P. est normal. Les mesures psychométriques faites au W.I.S.C. l'objectivent. Cependant, la présence d'une cataracte bilatérale non opérée explique le retard de développement psycho-moteur.

3) L'évolution radiologique des opacifications épiphysaires se fait vers la résorption progressive, plus ou moins lente, débutant assez tôt au cours du 1er semestre.

Elle se fait par fragmentation des dépôts, puis diminution de leur densité, tendant ainsi vers la disparition totale en 3 ou 4 ans au maximum.

Pendant ce temps, les noyaux d'ossification apparaissent en leur siège normal, à la date prévisible ou avec un léger retard, totalement indépendants des opacifications qui ne fusionnent jamais avec eux.

A l'inverse des autres auteurs, SAUGIER pense que les noyaux normaux d'ossification peuvent, dans certains cas fusionner avec les calcifications de la maladie.

"C'est le cas de notre observation N°3".

PUBLICATIONS RECENTES D' OBSERVATIONS DE M.C.E.P.

Depuis la thèse de SAUGIER (1964) quelques dizaines d'observations nouvelles ont été publiées.

E N F R A N C E

En 1964, PICHOT - JANTON rapporte deux cas.

Première observation : enfant de sexe féminin, née à terme, hospitalisée pour sa grande débilité au 3ème jour de sa vie. Le poids est 2,400 g et la taille, approximativement mesurée en raison des multiples blocages articulaires en flexion est 44 cm.

Aux membres supérieurs: micromélie rhizomélique bilatérale
: nombreux blocages articulaires en flexion
: camptodactylie

Aux membres inférieurs: limitations articulaires aux hanches
: genoux bloqués à angle droit
: pied varus

Anomalies cutanées : exagération du livédo physiologique

: exagération des télangiectasies
: peau épaissie

Anomalies craniofaciales : ensellure nasale
: hypertélorisme
: division palatine

Le reste de l'examen, neurologique en particulier, est normal.

Les radiographies montrent les altérations habituelles qui siègent sur les os longs, plus particulièrement humérus et fémurs. Les calcifications épiphysaires sont intracartilagineuses et siègent en dehors de la place des futurs noyaux d'ossification qui ont du retard dans leur date d'apparition. Les métaphyses sont renflées, également criblées de ponctuations et la ligne métaphysaire est élargie.
Les os courts, principalement le rachis, sont intéressés par le processus dysmorphique.

Notons encore :

- la présence de ponctuations au niveau du cartilage laryngé
- la luxation bilatérale des hanches.

Deuxième observation : il s'agit d'un garçon, né avant terme (P.N. 2.000 g) âgé de 4 mois lors de l'hospitalisation pour manifestations pulmonaires.

L'enfant est très hypotrophique (3.200 g). Son visage un

peu particulier (gros front - menton pointu) frappe par l'effacement de la racine du nez. Tout le reste de l'examen clinique est normal, et aucun signe de dystrophie n'est retrouvé ailleurs.

C'est l'examen du cliché thoracique qui va permettre de découvrir la dystrophie osseuse au niveau de l'extrémité supérieure de l'humérus. Le bilan radiologique complet montre partout, sauf au niveau du crâne, les ponctuations qui sont épiphysaires, indépendantes des points d'ossification.

A l'âge d'un an : les images radiologiques n'ont pas évolué; l'hypotrophie intense persiste (6.200 g - 67 cm); la sensibilité aux infections se confirme (5 hospitalisations pour ce motif).

En 1964, TEMSTET relate un cas de M.C.E.P. très localisé : la tuméfaction et le raccourcissement de la première phalange du 3ème doigt droit évoquent un chondrome. Mais la découverte lors de l'examen radiologique d'opacifications en tête d'épingle, également visibles au poignet droit, amène à faire pratiquer des clichés de tout le squelette qui vont montrer ce même aspect pointillé du coude droit et de l'axis, conduisant ainsi au diagnostic.
Aucun antécédent pathologique notable n'a pu être relevé dans la famille.

SACREZ, LEVY, GIGONNET, WALTER et ROTH ont rapporté en 1965 une observation de forme majeure assez complexe car il s'agit d'un enfant né prématurément de parents syphili-

tiques et dont la mère avait fait antérieurement une fausse-couche. Dans la fratrie, un enfant est décédé d'un circulaire du cordon, l'autre est bien portant. La description clinique est typique :
nanisme micromélique avec dystrophie articulaire, aplatissement de la base du nez et cataracte congénitale bilatérale. Il existe en outre :

- une atteinte des phanères (alopécie)
- une macroglossie
- des troubles de la déglutition
- des accidents asphyxiques avec cyanose
- des dermatoglyphes.

L'examen radiologique est aussi typique : présence de calcifications multiples et diffuses tant aux membres supérieurs (humérus et poignets surtout) qu'aux membres inférieurs (fémurs et tibias) mais aussi au niveau du rachis, de l'os hyoïde et du cartilage laryngé.
L'évolution est rapidement fatale en six semaines, émaillée de complications digestives et respiratoires. L'autopsie révèle alors l'existence d'une malformation oesophagienne associée.

Dans cette observation, deux points particuliers sont à retenir :

- la notion de spécificité (l'enfant à une sérologie positive comme ses parents) et on se rappelle que l'étiologie syphilitique a été discutée à propos de quelques autres cas (COLOMBO - KARLEN - CAMERON)

- la présence de dermatoglyphes telles qu'il en est observées dans le mongolisme (pli palmaire transverse). Les auteurs ne font pas mention d'étude chromosomique.

CHRISTIAENS, DUBOIS et NUYTS publient, en 1965 également 2 cas de M.C.E.P.

Le premier est une découverte radiologique, faite à l'âge de 8 mois, à l'occasion d'un examen pour pneumopathie aiguë. Par ailleurs, on note :

- une hypotrophie notable
- des anomalies du faciès : ensellure nasale, hypertélorisme, épicanthus, asymétrie du visage.
- une cyphose dorso-lombaire
- des angiomes cutanés.

Les clichés montrent les classiques ponctuations au niveau des épiphyses humérales inférieures et du tarse. Ils mettent en évidence d'autres troubles de l'ossification que le terme employé par les auteurs décrit bien : "fantaisie de l'ossification", anarchie de la date d'apparition des noyaux : en retard pour le calcanéum, en avance pour le tibia. Les anomalies du rachis sont précisées: hypoplasie et aspect irrégulier des vertèbres. L'interrogatoire des parents apporte la notion de pyélonéphrites à répétition lors de la grossesse, sans autres antécédents pathologiques notables.

Le bilan phospho-calcique ne donne pas de renseignements, pas plus qu'une étude des muco-polysaccharides urinaires qui se révèle être normale. Le caryogramme est également normal.

L'aspect osseux à 2 ans ½ est amélioré : diminution des ponctuations, mais les altérations vertébrales persistent ainsi que les anomalies du calcanéum.

Le deuxième cas relaté par CHRISTIAENS est une forme très grave : l'enfant va mourir de complications infectieuses à l'âge de 6 semaines après avoir présenté des troubles digestifs importants et rebelles à la thérapeutique.

L'aspect de la maladie était typique avec chondrodystrophie osseuse, nez "en selle", lésions cutanées (érythrodermie desquamative et bulleuse), hernie inguinale.

Sur les clichés, ponctuations épiphysaires diffuses, à maximum fémoral et huméral, atteignant même le cartilage thyroïde. Ici encore, le bilan huméral est négatif.

GOUZOT, dans sa thèse parue en 1965, et MARTIN, MULLON, BEAUVIEUX, GOUZOT en 1966 présentent deux dossiers nouveaux comportant une association de malformations diverses et inhabituelles : aplasie de la musculature abdominale (et du plan cutané correspondant pour l'un d'eux), élastorrhexie, anomalies de l'appareil urinaire : mégavessie associée en plus, chez un des deux malades, à une agénésie rénale avec hydronéphrose du côté opposé.

Citons le fait que dans les deux cas, les mères avaient été irradiées dans un but thérapeutique (épithélialisation d'un noevus du visage et absorption d'iode radioactif pour hyperthyroïdie). Notons également que ces traitements remontaient à plusieurs années avant la naissance des mala-

des et que chaque mère avait eu un enfant normal postérieurement à l'irradiation.

En avril 1968, les pédiatres de Rennes (SENEGAL, BOGUAIS, LE BERRE, LE MAREC) présentent à la Société Française de Pédiatrie un cas très intéressant de M.C.E.P. associé à d'autres entités morbides.

Ces auteurs rapportent le cas d'un enfant, né à terme, sans antécédents familiaux.
Hospitalisé dès le 8ème jour en raison de son aspect évocateur d'une trisomie 21 associée à une cardiopathie congénitale.
Le diagnostic de mongolisme va être confirmé par l'étude des dermatoglyphes et enfin par le caryogramme.

De même, la cardiopathie congénitale est évidente à l'examen clinique et radiologique.
Le décès de l'enfant est rapide. L'examen anatomique précise l'existence d'une forme complète de canal atrio-ventriculaire associé à un canal artériel volumineux.

Entre temps, la déformation particulière de la racine du nez "en selle" évoque l'association avec une maladie des épiphyses ponctuées. Ce diagnostic est confirmé par l'examen radiologique qui révèle les ponctuations caractéristiques sur le tarse, les métacarpiens et le rachis cervical.
Le seul autre signe est une micromélie relative à tendance rhizomélique.

En 1968, COHEN-SOLAL et collaborateurs, rapportent le cas d'une petite fille née à terme, issue de parents bien portants, non consanguins. Aucun antécédent familial n'est à signaler.

Le poids de naissance est 2.060 g et la taille 39 cm. La tête, malgré sa petitesse, parait grosse comparée au thorax. Les membres sont courts. La faciès évoque celui d'une achondroplasie, le visage est aplati, le nez en selle.
Il existe un certain degré d'hypertélorisme.
L'importante cyphose a son sommet dorsal bas.
La cataracte est bilatérale, l'examen cardiaque est normal.
Aux membres supérieurs, on note de discrètes malformations des auriculaires. Les membres inférieurs sont en flexum de genou. Le pied droit, en varus, est plus court que le gauche. La dystrophie cutanée s'étend surtout aux membres inférieurs et au thorax. Elle évoque une forme majeure d'ichtyose et est constituée de plaques d'hyperkératose, non homogène, sur fond érythrodermique. Il y a une hyperlaxité considérable. Le caryotype est normal.
L'examen radiographique montre la présence de ponctuations dans la plupart des épiphyses : fémurs, tibias, cubitus gauche, carpe et tarse.
Les ponctuations sont également présentes tout le long du rachis et sur les cartilages costaux; de même, dans les cartilages laryngés.

L'enfant est morte à l'âge d'un mois d'une bronchopneumopathie à muguet. La dystrophie cutanée avait presque totalement disparue, mais la débilité générale persistait.

E N F I N L A N D E

Citons l'étude faite en 1963 (tout juste antérieure à l'ouvrage de SAUGIER) par ASANTI et HEIKEL sur 6 cas de M.C.E.P.
Après avoir rappelé les observations scandinaves déjà nombreuses, les auteurs donnent le détail des six dossiers dont cinq concernent des filles.

1er Cas : faible poids de naissance. Raccourcissement clinique du membre inférieur gauche. Le diagnostic est fait radiologiquement à l'âge de 1 mois. Consolidation normale d'une fracture à l'âge de 3 ans. L'enfant est suivi jusqu'à l'âge de 7 ans. Il persiste à cet âge un raccourcissement de 5 cm au membre inférieur gauche et une scoliose importante. L'aspect radiologique pointillé a presque disparu complètement.

2ème Cas : l'hypoplasie du côté droit et l'ensellure nasale attirent déjà l'attention mais le diagnostic n'est affirmé qu'à l'âge de 9 mois par la découverte de ponctuations au niveau du tarse seulement.

3ème Cas : il s'agit d'une fillette dont les membres inférieurs sont très courts avec des tibias de longueur infé-

rieure à celle des péronés. Les radiographies du squelette objectivent la dissémination des ponctuations (mains, pieds, rachis, sacrum)

4ème Cas : il comporte des antécédents pathologiques dans la famille. La mère a fait des avortements spontanés. Le frère ainé, chondrodystropphique, est décédé quelques heures après la naissance, de troubles respiratoires. Le malade lui-même présentait une forme de M.C.E.P. avec atrophie optique bilatérale découverte à l'âge de 5 mois alors que dans les premiers jours de la vie un bilan ophtalmologique n'avait pas décelé d'altérations oculaires.

5ème Cas : histoire complexe dans laquelle le diagnostic de chondrodystrophie n'a été porté qu'à l'âge de 6 mois. Il s'agit d'un prématuré dont la mère a déjà fait deux fausses couches antérieurement. On note au cours de la grossesse : absorption de médicaments au 2ème mois; intoxication oxycarbonée au 4ème mois. L'enfant est atteint de malformations multiples, microcéphalie, tétralogie de FALLOT, polydactylie; vers l'âge de 6 mois apparait une cataracte bilatérale.

6ème Cas : c'est celui d'un prématuré dont la mère, de petite taille elle-même, est porteuse d'une cataracte congénitale. Malgré l'existence d'anomalies du visage, aplatissement de la racine du nez, malformation du palais, importante hypotrophie staturo-pondérale, le diagnostic n'est fait qu'à la vue des clichés montrant des ponctuations très diffuses du squelette (respectant la voûte

cranienne comme cela est habituel dans cette maladie).

Les auteurs nordiques ont, à la suite de MOSEKILDE qui avait émis l'hypothèse d'une embryopathie infectieuse ou virale, recherché la toxoplasmose et l'infection à coxsachie. Ces recherches sont demeurés vainsdans la plupart des Cas.

E N A L L E M A G N E

Le cas de PALITZSCH (1964) se caractérise par l'absence totale d'anomalies apparentes jusqu'à l'âge de 3 mois où une luxation bilatérale de hanches est décelée. Le membre inférieur droit est plus court que le gauche. A ces signes s'ajoutent une plagiocéphalie, un aplatissement de la racine du nez, une cypho-scoliose, une main en trident. L'examen radiologique confirme le diagnostic par des ponctuations disséminées. L'évolution n'est connue que pendant l'hospitalisation durant laquelle sont mentionnées des crises de tachycardie paroxystique, avec E.C.G. normal, mettant la vie de l'enfant en danger.

Les deux observations de MAYER - WOLLENSAK - DAMEROW (1964) sont des formes intermédiaires, de gravité moyenne de la maladie.

Les traits essentiels de la 1ère observation sont les suivants :
il s'agit d'une fille, première née. La mère a reçu des injections de proyestérone pendant les premiers mois de la grossesse, en raison de 2 fausses-couches antérieures. Parmi les ascendants maternels, on retrouve une luxation de hanche et un pied bot.
Dès la naissance, les malformations sont nettes : brièveté des 4 membres, malformations bilatérales des pieds, cou anormalement court, tout ceci s'associant à une peau infiltrée, desquamente.
L'examen radiographique confirme le diagnostic en montrant des opacifications disséminées.
Au cours de l'évolution suivie durant quatre ans et demi, on note :

- une luxation de hanche est apparue, réduite à 3 ans $\frac{1}{2}$ par ostéotomie.
- un important raccourcissement asymétrique des membres avec des doigts et des orteils malformés.
- la tête a un aspect hydrocéphale, sans ensellure nasale.
- la peau est toujours écailleuse et sèche.

L'examen radiologique confirme l'aspect clinique de raccourcissement et d'élargissement métaphysaire. Il y a un retard global des points d'ossification et on remarque surtout une importante régression des ponctuations.

La 2ème observation relate l'histoire d'un enfant, 3ème d'une fratrie dont deux sont décédés.
Dans les antécédents familiaux, une nièce de la mère est

née avec des malformations bilatérales des pieds et des hanches. La mère a reçu divers médicaments au cours du 5ème mois de la grossesse pour une forte fièvre et des céphalées.
L'enfant présente à la naissance des malformations des extrémités. Ce n'est qu'à l'âge d'un an qu'un premier bilan de la maladie peut être fait : raccourcissement asymétrique des membres, raideur du coude gauche, doigts et orteils malformés, scoliose dorso-lombaire droite. La tête a un aspect hydrocéphalique avec ensellure nasale, microphtalmie, et est tournée vers la droite. La peau est ichtyosique, la chevelure réduite. L'état général est déficient. L'examen radiologique confirme le diagnostic par des ponctuations dans différentes parties cartilagineuses ainsi que par l'aspect raccourci et trapu des os longs et l'hypertrophie des métaphyses.
D'autre part, l'ombre cardiaque est augmentée de volume, mais on ne peut affirmer avec certitude la présence d'une atteinte organique.

L'observation de KAUFMANN (1965) relate l'histoire d'un enfant pour lequel le diagnostic de la maladie est porté précocement après la naissance sur l'aspect clinique et surtout radiologique :

- L'examen clinique montre des membres symétriquement courts, des mains botes cubitales et des pieds bots, une atteinte articulaire des coudes, des malformations des doigts. La base du nez est large et il existe une exophtalmie bilatérale.
- L'examen radiologique montre les multiples ponctuations

dans les articulations et confirme la brièveté des os longs, en particulier du cubitus, responsable des mains botes.Certains éléments du squelette des mains manquent.

Cet enfant est revu à 3 mois sans amélioration sauf au niveau des pieds traités orthopédiquement
Le raccourcissement des os longs s'est accentué, entraînant une taille inférieure à la moyenne. Il y a déficit pondéral par rapport à la taille.
Le développement psychique est normal.

E N S U I S S E

GEERING relate le cas d'un enfant mort-né après 33 semaines de grossesse. L'autopsie révèle des altérations typiques de maladie congénitale des épiphyses pointillées.

LISCHI, en 1967, rapporte le cas d'une petite fille née au bout de 8 mois de grossesse et pesant alors 2.700 g. Dans les antécédents familiaux, on note que le grand-père et une tante avaient tous deux une luxation congénitale de la hanche. Le père avait des manifestations d'ichtyose.

A la naissance, on a remarqué la rotation externe du pied droit et un raccourcissement du membre inférieur gauche.

Hospitalisée à l'âge d'un mois ½, on note :

- hypotrophie : 3.680 g
- taille : 47 cm
- longueurs MID : 16 cm MIG : 14,5 cm
- macrocéphalie
- cheveux fins et zones alopéciques et séborrhéiques
- nez en selle - pli cutané au niveau du point lacrymal
- le cou est court et la micromélie rhizomélique, surtout marquée au membre inférieur gauche, souligne la disproportion entre le tronc et les membres.

L'examen radiologique montre l'aspect typique de la maladie dans tout le squelette, en particulier, le rachis. Il montre également la dysplasie congénitale de la hanche gauche.

Examen de l'enfant à l'âge de 1 an :
cliniquement, la différence de longueur des membres inférieurs diminue puisque l'écart n'est plus qu'un demi cm. L'incurvation du rachis dorsal, d'abord visible seulement sur les films à la naissance, se révèle aux examens cliniques de plus en plus accentuée.

radiologiquement, les opacifications du rachis ont nettement diminué en nombre et en densité; tandis que la cyphoscoliose dorsale moyenne est augmentée. Les autres opacifications du squelette tendent elles aussi à diminuer.

Pendant les deux premières années, la croissance est assez régulière en dépit de l'apparition fréquente d'infections bronchiques , rhino-pharyngées et entéritiques. Le

développement psychique est normal; la station debout et la marche un peu retardées.

L'enfant est régulièrement suivie jusqu'à l'âge de 6 ans où le bilan est le suivant :

- important retard staturo-pondéral (12 kg 350 - 82 cm)
- inégalité de longueur des membres inférieurs (44 cm à D; 42½ à G).
- macrocéphalie, nez en selle; épicanthus.
- altération des cheveux qui sont fins avec des zones alopéciques et séborrhéiques.
- les dents sont dystrophiques et la plupart sont détruites par la carie; le palais est ogival.
- le tronc est raccourci et déformé par une grave cypho-scoliose dorsale, une lordose lombaire.
- luxation de hanche gauche
- pieds plats valgus.

Le développement psychique est normal et l'enfant suit normalement la classe.
Sur le plan biologique, tous les bilans sont normaux.

Examen radiologique : outre l'importante cypho-scoliose on observe un important rachis-schisis de la région sacro-lombaire et de la colonne cervicale inférieure, ainsi que le dysmorphisme des six dernières vertèbres dorsales.
L'absence de la tête et du col fémoral gauche fait que le grand trochanter est déplacé en haut et latéralement et arrive dans la fosse iliaque externe.
De discrètes altérations du squelette sont notées, mais toutes les ponctuations du début ont disparu.

Ce qu'il faut retenir de cette observation suivie pendant 6 ans c'est l'importante atteinte vertébrale avec cyphoscoliose grave, et la luxation de la hanche gauche par agénésie de la tête et du col du fémur.

E N Y O U G O S L A V I E

En 1965, FABETCHITCH - SABADI publie l'observation d'un enfant présentant une association de M.C.E.P. et de trisomie 21.

Il s'agit d'un garçon hospitalisé à l'âge de 19 jours pour insuffisance pondérale : le poids de naissance avait été 2.150 g et le poids à l'admission était 1.740 g. Il mesurait 41,5 cm et son périmètre cranien était de 42 cm. La fontanelle antérieure était largement ouverte et les sutures disjointes.
Les fentes palpébrales avaient une obliquité mongoloïde avec un épicanthus et il y avait un hypertélorisme prononcé. La racine du nez était très aplatie.

Au niveau des membres supérieurs, on ne pouvait étendre complètement les coudes, les doigts étaient larges et longs, les 3ème, 4ème, et 5ème doigts étaient de même longueur, tandis que les index étaient courts. Enfin, il y avait un pli palmaire transverse.

Le membre inférieur gauche mesurait 3,5 cms de moins que

le droit; le genou ne pouvait être étendu, les orteils étaient malformés et courts.
Par ailleurs, il existait un souffle systolique à la base.
Les réflexes primaires étaient absents.

L'évolution devait être fatale en deux mois, au cours desquels la débilité pondérale persistait, et l'on voyait évoluer des infections cutanées, pulmonaires et entérales.

Le diagnostic de trisomie 21 était confirmés par le caryotype.
La maladie des épiphyses pontuées était affirmée sur l'aspect radiologique qui montrait des opacifications poin - tillées disséminées, associées à une hypoplasie nette des deux cubitus, un aspect trapu des os longs des membres supérieurs et une hypoplasie du tibia gauche

L'examen histologique confirmait également par la suite la maladie des épiphyses pointillées.

Le souffle systolique était en rapport avec une cardiopathie congénitale comprenant une communication interventriculaire très large et une communication interauriculaire.

E N A N G L E T E R R E

MEADOW, en 1967, rapporte le cas d'une petite fille pour laquelle le diagnostic de trisomie 21 est porté dès la naissance.

A l'âge de 10 mois, le bilan clinique est toujours très évocateur : les cheveux sont raides et clairsemés; la face est plate, le nez court et sa racine aplatie; les fentes palpébrales sont obliques et étroits, il existe un épicanthus; la bouche est petite; les oreilles aussi et l'hélix est modifié; au niveau des mains, il y a un seul pli palmaire et les doigts sont courts et incurvés.
Par ailleurs, on note de l'hypotomie et de l'hyperextensibilité, ainsi qu'un retard du développement (6-7 mois pour 10 mois d'âge).
Certains signes n'évoquent pas le mongolisme : dermatose érythématosquameuse, raccourcissement du membre inférieur gauche, des pieds bots et scoliose marquée.
Les caryogrammes des parents et de l'enfant sont normaux.
L'examen radiologique met en évidence des points de calcification multiples au niveau des pieds et de l'épiphyse fémorale droite. On observe des anomalies rachidiennes.
A 18 mois, l'aspect mongoloïde s'atténue, le développement est satisfaisant en dehors de difficultés motrices relevant des complications orthopédiques.

E N I T A L I E

En 1963, MAGGIONI rapporte un cas où le diagnostic est établi radiologiquement à l'âge de 4 mois.
En 1965, LAZZARI publie deux autres cas de forme majeure d'évolution fatale dont les faits essentiels sont :

- pour la première, sur le plan clinique, l'existence d'une malformation bilatérale des pieds, le blocage des genoux, luxation de hanche à droite, dysplasie à gauche, le tout associé à une cataracte congénitale bilatérale, totale.
  La radiographie confirme le diagnostic de M.C.E.P.

Cet enfant prématuré dont la mère avait eu déjà un avortement avait une sérologie négative. Bilan phospho-calcique normal.

- pour la seconde : le raccourcissement des fémurs et des humérus, associé à une cataracte bilatérale.
  Sur les clichés : opacifications disséminées typiques.
  Dans les antécédents de la mère, on note deux avortements, l'un survenu au 2ème mois de grossesse, l'autre au 3ème mois. La sérologie est normale et le caryotype aussi.

Plus récemment encore, en 1966, GAMBA, BORGHERINI et SORAMAE, relatent un cas qu'ils classent dans la forme intermédiaire; décès au 9ème jour par complications broncho-pulmonaires.
Il s'agissait d'un prématuré dont la mère avait eu un épisode d'éclampsie.
Cliniquement, le tableau comporte une dystrophie articulaire et des lésions cutanées. La radiographie objective la présence d'opacifications épiphysaires dans les régions fémorales et humérales notamment. Les examens humoraux et sérologiques sont normaux.

A U X E T A T S - U N I S

MELNICK, en 1965, expose le cas d'un enfant, suivi jusqu'à l'âge de 13 mois, pour lequel on retrouve la notion de consanguinité.

Au point de vue clinique, les signes sont habituels : aplatissement de la base du nez qui est "en selle"; les doigts sont courts. Il n'y a pas de cataracte, mais la cécité est complète, bilatérale, par atrophie optique. Elle s'accompagne de nystagmus.

Le bilan radiographique montre la dissémination de ponctuations aux membres supérieurs (coracoïde-humérus, phalanges respectant coudes et poignets); aux membres inférieurs (fémurs, tibias, tarses où il n'y a pas de noyaux d'ossification); au rachis, sacrum et coccyx; au sternum et aux côtes; et même au pelvis où les opacifications sont très nombreuses.

Il existe en outre des malformations vertébrales avec aplatissement de L_2 L_3 et L_4, épaississement des disques et scoliose.

Un nouveau bilan à l'âge de 13 mois montre une nette régression des signes osseux accompagnés d'une ossification sensiblement normale des épiphyses atteintes et apparation des os du tarse.

Le bilan phospho-calcique est normal; le caryotype de l'enfant et des parents aussi; on note une protéinurie importante.

En 1966, BODIAN, présente le cas d'une petite fille, née à terme, 6ème enfant de la fratrie, pesant à la naissance 3.030 g et mesurant 42 cm.
L'examen clinique permet de voir le raccourcissement des membres du côté droit par rapport au côté gauche. Outre une discrète symptomatologie oculaire sans retentissement fonctionnel et un bilan radiologique typique, ce qui caractérise cette observation est l'importance de la dystrophie cutanée.
La peau est le siège d'une éruption généralisée. Elle est cireuse, d'un rouge luisant et couverte d'une écaille hyperkératosique, adhérente, sèche, très particulière et d'une couleur blanche comparée par l'auteur à de la coquille d'oeuf. Par endroits, l'hyperkératose semblait avoir une topographie linéaire. Il n'y a pas de vésicule.
L'évolution de cette dystrophie cutanée se fit par l'éclaircissement complet, sans incident, au bout de six semaines, par l'emploi d'une crème émoliente non spécifique.

COMINGS (1968) présente l'histoire d'une jeune fille suivie depuis la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans. La particularité de cette observation réside dans le fait qu'il s'agit d'une forme majeure qui a survécu.
En effet, la jeune patiente présente l'association de dystrophies articulaire avec atteinte des hanches, osseuse avec atteinte de presque tout le squelette, cutanée, oculaire marquée par une cataracte congénitale bilatérale.
A l'âge de 15 ans, la caractéristique principale est l'importante cypho-scoliose siègeant à la jonction dorso-lombaire :

90° sur le cliché de face
30° au moins sur le cliché de profil.

Bien entendu, le bilan radiologique était caractéristique à la naissance, et à l'âge de 10 mois ½, il ne persistait plus que quelques ponctuations aux articulations costo-vertébrales.
Par ailleurs, les examens biologiques complémentaires étaient tous normaux et les tests psychométriques au WISC étaient sensiblement normaux.

E N A F R I Q U E

RANSOME et CUTI (1965) ont suivi une enfant noire atteinte de M.C.E.P. Elle présentait une dystrophie cutanée et une dystrophie osseuse avec calcifications disséminées; à l'âge de 4 mois, l'amélioration est évidente. Le bilan humoral ainsi que l'examen sérologique sont normaux.

A U X I N D E S

Le jeune malade de SHARMA et AMAND a pu être étudié pendant une période de 2 ans ½, au terme de laquelle l'enfant, sujet à de fréquentes infections respiratoires, a fait une

nouvelle complication pulmonaire dont il est décédé.

Son histoire est la suivante :
prématuré né 15 jours avant terme de parents apparemment sains. La mère a eu 6 grossesses dont deux seulement menées à terme et les deux enfants vivants sont bien - portants -
Le diagnostic a été porté à l'âge de 14 mois devant l'association d'un retard de croissance à une cataracte congénitale bilatérale.
Les membres sont courts (membres supérieurs surtout); il existe une légère flexion des coudes, des hanches et des genoux.
L'examen radiographique apporte la certitude en montrant la présence de ponctuations siègeant au niveau des épiphyses humérales, fémorales et tibiales supérieures ainsi que dans le carpe et les rotules. De plus, les radiographies montrent l'existence de déformations et de raccourcissement des humérus.

EXAMENS DE LABORATOIRE

Les bilans biologiques établis par les divers auteurs n'apportent aucune précision spécifique de la M.C.E.P.

Les bilans phospho-calciques sont normaux dans la majorité des cas. Les rares modifications signalées sont discordantes. JADOUL, indique la présence d'une hypercalciurie en cours de l'évolution et l'attribue à un abaissement du seuil d'élimination rénale.

La recherche de toxoplasmose et d'infection à virus coxsackie est négative. La sérologie de la syphilis est parfois positive mais dans un pourcentage de cas très faible.

La fonction thyroïdienne a été étudiée à l'aide d'iode radioactif chez deux sujets. Dans un cas, elle était normale (JADOUL), dans l'autre, elle était abaissée (KREMENS). Ce malade appartenait à une famille d'hypothyroïdiens.

Lorsqu'elle a été faite, l'étude des acides aminés urinaires n'a pas été plus riche d'enseignement.

Dans les 37 observations récentes compulsées, 8 seulement comportent l'étude du caryotype. Six cas sont normaux et seulement deux montrent une anomalie : la trisomie 21 (LE MAREC - FABETCHITCH).

ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE.

De nombreux auteurs ont procédé à l'étude anatomo-pathologique de la M.C.E.P.
Les structures observées et leur interprétation varient d'un auteur à l'autre. Mais tous sont d'accord sur le fait que les ponctuations radiologiques correspondent bien à des calcifications.

L'ossification endochondrale normale a été précisée par des biopsies de cartilage de croissance. Celles-ci permettent de décrire 3 couches :

1° la zone hyaline constituée de très nombreuses cellules: les chondrocytes, à gros noyaux, situés au sein d'une substance amorphe.

2° la zone proliférative, dense, de cartilage sérié, dont les colonnes sont orientées en piles allongées. Cette région est sous la dépendance de l'hormone de croissance.

3° la zone hypertrophique dont la régulation est essentiellement assurée par les hormones sexuelles. Cette 3ème zone est pénétrée par des ramifications conjonctivo vasculaires grâce auxquelles se fait l'apport de chondroblastes et d'ostéoblastes.

Dans le cadre de la M.C.E.P., JAROUSSE résume ainsi les altérations :

1° les calcifications sont de petites dimensions, disséminées le plus souvent, et siégeant au niveau des épiphyses.

2° aspect altéré du cartilage qui est irrégulier, anormalement fragile, avec des zones de dégénérescence fibrinoïde ou mucoïde au sein de la substance fondamentale, et des inclusions parfois entourées d'ostéoclastes à l'intérieur d'ilôts de nécrose.

3° irrégularité de la ligne d'ossification.

HASSLER, SCHALLOCK et SCHONENBERG ont précisé trois stades successifs dans l'évolution des calcifications proprement dites :

1° seuls de très petits dépôts calcaires sont visibles.

2° ce stade est caractérisé par une réaction périphérique avec cellules géantes et ostéoclastes entourant les calcifications.

3° il y a prolifération de tissu conjonctif et vasculaire autour de ces "corps étrangers". Cet aspect est identique à celui de la résorption des corps étrangers.

MILCOU retrouve ces mêmes images et apporte d'autres précisions sur la morphologie du cartilage de croissance. Il décrit un bouleversement complet du cartilage portant sur les 3 couches :

- la zone sériée est réduite à quelques courtes piles de cellules, peu nombreuses, non orientées.
- la zone hypertrophique comporte des cellules diminuées à la fois en nombre et en volume.
- la zone conjonctivo-vasculaire existe mais elle est peu pénétrante ce qui entraine un retard et une anarchie de l'ossification endochondrale.

Dans une observation publiée antérieurement, l'étude histologique montre une jonction épiphysaire parfaitement normale et la présence de calcifications intracartilagineuses survenant, semble-t-il, à titre de complication des lésions dégénératives préalables.
Fait très important : ces altérations dégénératives et ces calcifications sont produites toujours à distance des axes conjonctivo-vasculaires au contact desquels s'effectue normalement l'ossification et s'ébauchent les points d'ossification.
D'ailleurs quelques lamelles osseuses entourées de cellules ostéoblastiques et ostéoclastiques sont visibles en petit nombre le long de ces axes vasculaires épiphysaires.
Il a été retrouvé, en outre, dans ces territoires, de grandes cellules à cytoplasme spumeux, finement vacuolé, d'origine vraisemblablement histiocytaire.
Les prélèvements osseux sous-jacents ne révèlent aucune anomalie.

Dans 1 observation (SAUGIER), l'anatomo-pathologiste (NEZELOFF) observe, à l'inverse du cas précédent, que

" les seules anomalies sont découvertes dans l'ébauche cartilagineuse de la tête. On y découvre en effet, sans difficulté, de nombreuses calcifications généralement anguleuses, groupées en paquets et intéressant plus la partie profonde que la partie superficielle de l'ébauche.

Ces calcifications surviennent "de novo" sans lésions dégénératives préexistantes des substances fondamentales et sans anomalies des chondrocytes.
Elles sont cependant plus nombreuses dans le territoire des axes vasculaires ".

Dans l'observation que publie COHEN-SOLAL, il s'agit :

- d'ilôts de tissus cartilagineux, plus denses que le cartilage normal, à cellules plus petites et plus irrégulièrement réparties; ces ilôts sont plus pauvres en mucopolysaccharides acides que le cartilage normal, mais plus riches en mucopolysaccharides neutres.
- ces ilôts sont, de plus, remarquablement limités par un liseré tranchant à l'emporte-pièce.
- le cartilage alentour de ces ilôts peut-être normal ou présenter de petits foyers d'oedème; surtout, cellules et substance fondamentale sont souvent orientées, rayonnées, autour de ces ilôts, rayonnement qui peut s'arrêter net au liseré, soit se continuer à l'intérieur de l'ilôt.
- d'ilôts en contact avec le cartilage normal sur les 3/4 de leur circonférence, le dernier quart étant au voisinage d'un des axes conjonctivo-vasculaires, ces derniers

étant plus volumineux que les axes conjonctivo-vasculaires du cartilage normal.

L'auteur insiste sur quelques signes dont l'absence lui parait importante :

- absence de dépôts mucoïdes ou fibrinoïdes
- absence de réaction granulomateuse
- absence de cellules géantes.

Les conclusions des divers anatomo-pathologistes ne sont pas toujours concordantes, et sont même quelquefois contradictoires.

Les lésions de chondrodystrophie rappellent celles que l'on trouve dans l'achondroplasie, parfois de façon typique (YACOVAK). Elles prédominent dans les formes avec raccourcissement important (SAUGIER).

Dans la substance fondamentale, on observe des zones de dégénérescence fibrinoïde ou mucoïde (JAROUSSE). D'autres, n'ont pas observé ces faits (NEZELOFF - COHEN SOLAL).

Tous les auteurs s'accordent pour constater l'absence de l'agencement habituel du cartilage prolifératif en longues colonnes parallèles. Tantôt réduit à de courtes piles de cellules non orientées (MILCOU), tantôt constitué de cellules disposées radiairement autour des ilôts calcifiés, pénétrant même, parfois, à l'intérieur de ces ilôts. (COHEN - SOLAL).

La zone hypertrophique comporte des cellules diminuées en nombre et en volume (MILCOU).

Autour des ilôts de calcification, se trouvent souvent de grandes cellules à cytoplasme spumeux, d'origine vraisemblablement histiocytaire (NEZELOFF, HASSLER, SCHALLOCK, SCHONENBERG). A l'opposé, COHEN-SOLAL insiste sur l'absence de cellules géantes.

Les axes conjonctivo-vasculaires existent : ils sont réduits et peu pénétrants (MILCOU), ou bien, au contraire, sont plus volumineux que les axes normaux (COHEN-SOLAL).

De tout ceci, il s'ensuit que la ligne d'ossification est irrégulière. Les lésions de chondrodystrophie sont d'intensité variable d'un cas à l'autre. Elles peuvent même faire totalement défaut (SAUGIER).

Les calcifications sont constantes. Rappelons que leur image radiologique définit la maladie. Elles siègent depuis la surface articulaire jusqu'à la ligne d'ossification. Elles sont disséminées ou groupées en amas.

Selon les observations, elles sont primitives ou secondaires à des lésions dégénératives préalables. Dans tous les cas, les calcifications sont situées au voisinage des axes conjonctivo-vasculaires, sans jamais toutefois leur être accolées. Ces ilôts de calcification sont remarquablement bien limités par un "liseré tranchant".

Le cartilage, à leur périphérie, peut être le siège d'une réaction avec cellules géantes et ostéoclastes, comparable à celle des corps étrangers (HASSLER, SCHALLOCK, SCHONENBERG). Dans d'autres cas, cet aspect est absent (COHEN-SOLAL).

JEUNE souligne que "jamais, à leur contact, on ne voit d'orientation cellulaire en colonne, de ligne de préossification. Il s'agit bien de calcifications, non de centres d'ossification".

La lecture des différents compte-rendus anatomo-pathologiques montre que les divergences de vue sont nombreuses. Les différences constatées sont peut être dûes à ce que l'agent pathogène est intervenu plus ou moins tôt, plus ou moins longtemps, au cours de la vie embryonnaire. (LISCHI, COHEN-SOLAL).

E T I O P A T H O G E N I E

De nombreux facteurs ont été soupçonnés, voire rendus responsables, de ce syndrome complexe.
Multiples sont les mécanismes proposés pour expliquer les anomalies rencontrées.
Cette multiplicité même traduit bien la difficulté que l'on a à fournir une explication valable.

- Etant donné la grande diversité des localisations de la maladie congénitale des épiphyses pointillées, on a évoqué la possibilité d'un processus pathogène, non seulement mésenchymateux, mais aussi ectodermique. (LISCHI) Pour cet auteur, il s'agirait donc d'une embryopathie.

- COHEN-SOLAL estime "qu'il est impossible de trancher la question de savoir si la M.C.E.P. est une maladie héréditaire ou une embryopathie."
Son étude histologique l'amène à avancer une hypothèse : "Plus encore qu'un trouble de l'organogenèse (difficile à admettre étant donné la multiplicité des localisations) ces ilôts de dysmaturation évoqueraient plutôt un trouble métabolique qui expliquerait aussi l'atteinte d'autres organes, d'autres tissus, ayant un dénominateur commun avec le cartilage, soit un même constituant cellulaire (et l'atteinte privilégiée du cartilage oriente évidemment vers les mucopolysaccharides), soit une même activité.

Le blocage à un moment donné par un agent indéterminé (infectieux, métabolique ou vasculaire) d'une même activité enzymatique, immobilisant tous les processus qui l'utilisent à ce moment-là, quelle que soit la cellule en cause, pourrait expliquer aussi bien l'atteinte multiple de plusieurs organes, que l'atteinte préférentielle d'un seul, des formes frustes ou importantes, fonction du nombre de cellules en activité à ce moment précis".

- Une enquête à la recherche de consanguinité (FRASER, SCRIVER) montre un taux de 12 à 33 % dans les familles touchées par la maladie, alors que le taux moyen de la population normale est 1 %.
  Il y a donc là un élément digne de retenir l'attention.
  Le malade présenté par JADOUL est particulièrement intéressant à cet égard : il s'agit d'un 8ème enfant, issu d'une union consanguine, alors que les sept demi-frères et soeurs sont normaux.

- Les problèmes génétiques soulevés sont nombreux et pas, ou peu, résolus.
  Nous aurons l'occasion de revenir sur l'association de la M.C.E.P. avec le mongolisme.
  Par ailleurs, l'étude des cas familiaux a amené à considérer la maladie congénitale des épiphyses pointillées comme une génopathie à hérédité autosomique récessive (COMINGS, LAMY, MAROTEAUX).
  L'observation par RAPP de quatre membres d'une même fratrie permet de rassembler, outre des jumeaux monozygotes, un frère et une soeur chez laquelle le diagnostic a été

porté à la suite d'une enquête familiale, l'aspect radiologique étant révélateur de la maladie.

SPRANGER propose une classification plus rigoureuse de la maladie en la scindant en deux sous-groupes principaux. Chacun de ces sous-groupes est défini par des critères cliniques, radiologiques et génétiques.

A) Le type décrit par CONRADI et HUNERMANN se caractérise radiologiquement par :

a - la localisation épiphysaire des ponctuations, principalement vertébrales.
b - l'asymétrie dans la répartition des ponctuations
c - le respect des métaphyses.

Cette entité radiologique correspond à 3 tableaux :

a - un groupe de malades mourant très jeunes. Les enfants, à la naissance ont une petite taille et un petit poids. Les déformations squelettales vont de l'état modéré au plus grave.

b - un groupe de malades avec une déformation modérée, souvent asymétrique du squelette; le raccourcissement de la taille est modéré; les cataractes et les troubles cutanés sont peu fréquents; le pronostic est bon.

c - un groupe de malades avec des troubles peu importants, régressifs et symétriques des épiphyses; absence ou discrétion des troubles de la taille; absence de cataracte et de troubles cutanés.

SPRANGER reconnait lui-même que les critères utilisés dans

cette répartition de la M.C.E.P. ne sont pas assez rigoureux pour permettre une caractérisation nosologique définitive.
Ce type de M.C.E.P. se transmet sur le mode dominant et est relativement bénin.

B)Le type rhizomélique se caractérise radiologiquement par :

a - un raccourcissement important et symétrique des os longs de la racine des membres.

b - un trouble important de l'ossification des métaphyses qui paraissent tassées.

c - de fréquents foyers de calcifications intra et juxta-épiphysaires.

d - une atteinte des corps vertébraux qui portent une fente verticale.

Cliniquement, le tableau est assez voisin du cas précédent, mais s'en distingue par :

a - le raccourcissement rhizomélique beaucoup plus important.

b - la grande fréquence des cataractes.

c - la grande fréquence de retards psychomoteurs

d - de nombreuses rétractions musculotendineuses chez les sujets plus âgés.

e - enfin et surtout, une croissance très difficile, émaillée de nombreux accidents infectieux et une léthalité très élevée.

Cette forme se transmet sur le mode autosomique récessif.

D'autres auteurs ont rapporté plusieurs cas familiaux :

- MAITLAND signale le cas d'un père ayant une malformation des phalanges et dont deux enfants étaient atteints de forme majeure.

- BATEMAN, HUNERMANN, JORUP et JADOUL signalent l'existence de malformations chez l'un des parents ou chez une tante.
  Parmi les nombreux cas familiaux, citons encore ceux de KASS : il s'agit de deux formes majeures, mortelles; ce qui prouverait qu'il s'agit toujours du même degré de gravité pour une même famille.

- En 1914, CONRADI avait interprété cette maladie comme une forme incomplète d'achondroplasie.
  HUNERMANN et BURCKAERDT font de même.

- BENZTON (1925) considère qu'un trouble de la vascularisation du cartilage serait la cause primaire de ces anomalies.

- Pour HASSLER, le mécanisme primitif serait une calcinose avec ou sans chondrodystrophie associée, les calcifications se comportant à la manière de corps étrangers, entraînant des troubles de l'ossification des os d'origine endochondrale. Il cite, pour confirmer cette explication, l'atteinte particulièrement fréquente et intense de l'épiphyse fémorale inférieure, siège en général des troubles dystrophiques les plus sérieux. Il s'agirait d'un processus atteignant le foetus (ceci est confirmé par l'existence de M.C.E.P. au stade intra utérin) et tendant à régresser progressivement après la naissance.

La différence de gravité des formes relèverait de la date du processus : la forme majeure, avec atteinte du tissu osseux et de l'ectoderme correspondrait à l'atteinte précoce.

- BURCKAERDT propose une hypothèse opposée : les calcifications seraient secondaires et constitueraient un mode de guérison du cartilage lésé.

- La M.C.E.P. a été considérée comme une chondro-angiopathie, trouble vasculaire modifiant l'apport sanguin périphérique (COCCHI 1950).
  On peut rapprocher cette théorie de celle de BENZTON, déjà citée.

- On a envisagé la possibilité d'une perturbation du métabolisme phospho-calcique foeto-maternel (MOSEKILDE). Cette hypothèse n'est pas confirmée par les études de la calcémie et de la phosphorémie, qui, lorsqu'elles ont été dosées, apparaissent exceptionnellement modifiées et dans des sens différents (BLOXSOM et JOHNTON, HASSLER et SCHALLOCK).
  Le dosage des phosphatases est la plupart du temps normal. Parfois elles sont augmentées.

- L'hypoparathyroïdie de la mère d'un enfant malade a été signalée une fois (JOSEPHSON).

- La recherche de la syphilis a été pratiquée dans un certain nombre de cas et plusieurs publications mentionnent une sérologie positive (TISDALL et ERB; COLOMBO et

CASTELLO; KARLEN et CAMERON; SACREZ).
La M.C.E.P. pourrait être directement d'origine spécifique ou bien la conséquence fâcheuse d'un traitement agissant sur l'embryogenèse.
Les chiffres plaident contre ces hypothèses : le nombre de cas de sérologie positive est faible dans la série des M.C.E.P.; et plus encore, le nombre de M.C.E.P. est faible par rapport au nombre des syphilitiques.

- Les perturbations du <u>fonctionnement thyroïdien</u> ont davantage retenu l'attention.
  STUVE cite le cas d'une mère hyperthyroïdienne.
  ARMAILLY celui d'un malade dont les taux de cholestérol sanguin (62 mg °/ cm^3) et de lipides étaient effondrés.
  MAN s'élève contre cette hypothèse : pour lui, l'hyperthyroïdie n'a pas d'effet tératogène; il note, par contre, que les enfants nés d'une mère hypothyroïdienne peuvent avoir des troubles divers.

  L'hypothyroïdie est beaucoup plus souvent rencontrée. Elle a été consiférée longtemps comme cause de la M.C.E.P., l'absence de noyaux d'ossification normaux et la présence de multiples opacités de faible dimension ayant pu faire évoquer une dysgénésie épiphysaire.
  (REILLY - SMITH) - BRIGGS a trouvé une hyperlipémie importante -

  JOSEPHSON a rapporté un cas dont la mère avait subi une thyroïdectomie subtotale.

  GAZEN pense que l'hypothyroïdie au cours du 1er trimestre de la grossesse pourrait entrainer un trouble de

l'organogenèse par diminution de la consommation d'oxygène tissulaire du foetus. La relative fréquence de l'ypothyroïdie l'a fait suspecter d'être une grande cause de M.C.E.P. Mais l'échec complet de toute tentative thérapeutique par les extraits thyroïdiens semble infirmer cette hypothèse.

- La possibilité d'autres perturbations endocriniennes a été discutée devant le nombre élevé d'avortements ou de menace d'interruption de la grossesse chez les mères de nouveaux-nés atteints de M.C.E.P.

- Une autre association pathologique est décrite : celle avec une tubulopathie (PICHOT-JANTON). L'étude des acides aminés urinaires par chromatographie est normale dans trois cas (ARMALY, SAUGIER, COHEN-SOLAL).

- Diverses autres étiologies ont été envisagées : infectieuses, virales. MOSEKILDE a recherché sans succès la toxoplasmose et l'atteinte par virus coxsackie.

- Une action médicamenteuse tératogène n'a pas été démontrée. Dans la plupart des cas, il n'y a pas eu de traitement pendant la grossesse.
  Lorsqu'il y a eu un traitement, il s'agissait de thérapeutiques couramment utilisées chez les femmes enceintes et l'on voit mal pourquoi elles seraient responsables de malformations aussi rares, même en tenant compte de la date de la prise de ces médicaments au cours de la grossesse.

Il s'agit donc d'un trouble du développement,
" état foetal dystrophique " de JEUNE qui insiste sur la fragilité et la fréquence de la prématurité chez ces sujets sans apporter de réponse au problème étiologique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il se fait en règle facilement, et les problèmes ne se posent plus lorsque les radiographies sont faites.

Diagnostic différentiel sur le plan clinique :

Achondroplasie : dans ce cas, l'atteinte des os longs entraine une micromélie symétrique. Le tronc est normal, sauf parfois cyphose, mais jamais scoliose.
La macrocéphalie est constante, alors qu'elle est exceptionnelle dans la M.C.E.P.
Par ailleurs, il n'existe ni signes cutanés, ni cataracte.
La débilité générale n'existe pas.
Sur le plan évolutif, le pronostic vital est bon mais il n'y a jamais de régression de la dystrophie osseuse.
Radiologiquement, les os longs ont un aspect trapu et court, parfois incurvé. Mais il n'y a jamais de ponctuations.
L'achondroplasie est une maladie à transmission héréditaire dominante, dont la fréquence est évaluée à 1 pour 10.000 naissances, chiffre nettement supérieur à celui de la M.C.E.P.

Nanisme dystrophique : comporte un raccourcissement des membres; des pieds bots varus équin et des malformations

du pavillon de l'oreille.
Là encore, le doute est levé par l'examen radiographique.

Syndrome d' ELLIS - van CREVELD (ou dysplasie chondroectodermique) : comporte un raccourcissement distal et symétrique des membres, des altérations des phanères, de fréquentes malformations cardiaques. Il existe en outre une polydactylie qui n'est pas fréquente dans la M.C.E.P.
Une nouvelle fois, l'examen radiologique résoud le problème.

Mongolisme : le problème qui se pose maintenant n'est pas seulement celui du diagnostic différentiel mais celui de l'association possible de la M.C.E.P. et du mongolisme.
En effet, dans la littérature, 8 études du caryotype ont été retrouvées : 6 sont normales et 2 montrent une trisomie 21 (LE MAREC - FABETCHITCH).
Certaines malformations présentent des analogies entre celles observées dans la M.C.E.P. et celles observées dans la trisomie 21. Il en est ainsi :

- aplatissement de la racine du nez conférant le classique aspect du nez en selle.
- obliquité semblable des fentes palpébrales - épicanthus
- macroglossie et proéminence de la langue sont parfois signalées dans la M.C.E.P.
- palais ogival
- microcéphalie
- cataracte (rarement congénitale dans le mongolisme)
- hypotrophie générale avec abdomen mou, siège de hernies

- fréquence relative de cardiopathies congénitales. A ce sujet, notons que le canal atrio-ventriculaire se rencontre dans le mongolisme et n'a jamais été signalé dans la M.C.E.P.
- des anomalies des mains.

Dans ces cas complexes, l'étude du caryotype et l'examen radiographique apportent la solution.

Diagnostic différentiel sur le plan radiologique :

Hypothyroïdie : les troubles en sont d'apparition plus tardive; il n'existe pas d'asymétrie; le faciès du myxoedèmateux est très différent de celui de la M.C.E.P. L'aspect des clichés radiographiques est caractéristique et montre le retard du développement épiphysaire, la fragmentation des noyaux d'ossification qui sont de taille plus grande et d'opacité moindre que dans la M.C.E.P.

Ostéochondrite : est aussi beaucoup plus tardive à apparaitre (vers 5-6ans). Les examens radiologiques mettent en évidence des altérations particulières des noyaux d'ossification consistant en l'éclatement.

Ostéopoecilie : est une découverte radiologique accidentelle et tardive puisqu'il n'y a aucun signe clinique. Les images à type d'opacification lenticulaire ou lamellaire siègent dans l'os et non plus dans le cartilage.

Dysplasie polyépiphysaire : elle n'apparait pas avant l'âge de 18 mois. Il s'agit d'un retard d'ossification et

les points épiphysaires sont de morphologie irrégulière, de densité inégale. Pour ce syndrome, le problème est bien plus celui du passage d'une forme à l'autre que d'un diagnostic différentiel.

SILVERMAN a en effet beaucoup insisté sur cette possibilité. Pour lui, la M.C.E.P. et la dysplasie polyépiphysaire seraient deux formes d'une même affection s'observant à des âges et à des stades différents.
La dysplasie polyépiphysaire, visible seulement après 18 mois, ne serait autre que la forme évoluée, en voie de "régression" de la M.C.E.P.
Il rappelle que le diagnostic de M.E.C.P. n'est plus possible après la disparition des opacifications et que les troubles osseux de la dysplasie polyépiphysaire (aspect tacheté des épiphyses, morphologie irrégulière, hétérogènéité de la densité) pourraient traduire une ancienne M.C.E.P.
Il décrit six cas dont les tableaux constituent, selon lui, la succession des étapes. Cependant, ces observations ne sont pas exemptes de critiques;en particulier, l'absence de clichés osseux pour deux de ces malades empêche d'affirmer qu'ils aient eu la M.C.E.P. Les dossiers n° 3 et 6 (ceux de VINCKE) et sa 4ème observation sont par contre en faveur de cette hypothèse qui est néanmoins rejetée par nombre d'auteurs.
La controverse est dûe à l'impossibilité d'affirmer qu'il y avait dès la naissance des ponctuations épiphysaires lorsqu'on découvre chez un enfant ou chez un adolescent une dysplasie polyépiphysaire.

C O N C L U S I O N

La maladie congénitale des épiphyses pointillées est une affection rare pour laquelle le taux de morbidité est difficile à établir avec précision.

La définition de la maladie repose sur l'examen radiographique = opacifications punctiformes épiphysaires.

Sur le plan clinique, les symptômes principaux se regroupent de façon variable et comportent :

- une micromélie rhizomélique, asymétrique le plus souvent
- une limitation des amplitudes articulaires
- des troubles cutanés
- des anomalies du visage
- une cataracte bilatérale
- des malformations viscérales diverses, cardiaques surtout.
- une grande débilité générale qui domine le pronostic.

L'évolution de la M.C.E.P. se fait vers la mort au cours de la 1ère année de vie pour 50 % des cas : ce sont souvent des prématurés, très sensibles aux infections et ayant des difficultés alimentaires.

Le problème vital n'existe pas pour ceux qui ont dépassé le cap des 18 mois.

Il n'existe aucun traitement spécifique et la seule action thérapeutique est palliative, symptomatique.

Notons les rapports particuliers de la M.C.E.P. avec :

- le mongolisme en raison de l'association vérifiée par l'étude du caryotype et dans une moindre mesure, par les nombreuses similitudes cliniques.
- la dysplasie polyépiphysaire en raison principalement des images radiologiques semblables après un certain temps d'évolution.

L'étiologie de la M.C.E.P. est actuellement inconnue et il est impossible de savoir s'il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive (taux de consanguinité supérieur à la moyenne, existence de cas familiaux) ou d'une embryopathie (association d'anomalies multiples, localisation élective possible des lésions, allure régressive des troubles).

D'un sujet à l'autre, la grande diversité de la symptomatologie clinique, des examens biologiques et anatomo-pathologiques amène à penser que l'unicité de la symptomatologie radiographique fait regrouper dans un seul cadre des entités morbides différentes.

B I B L I O G R A P H I E

- ALLANSMITH M., SENZ E.,
  Chondrodystrophia congenita punctata (Conradi's disease). Review of litterature and report of case with unusual features.
  AMA Journal of children - Chicago 1960, 100, July 109-116.

- ARMALY M.F.,
  Ocular involment in chondrodystrophia calcificans congenita punctata.
  AMA Archives of ophtalmologie Chicago 1957, 57 N° 4 April 491-502.

- ASANTI R., HEIKEL P.E.,
  Chondroangiopathia calcarea or punctata.
  Ann. Ped. Fenn. 1963 IX N° 4 280-289.

- BERREY B.H., KIMBALL C.,
  Chondrodystrophia calcificans congenita
  Journal of pediatrics St. Louis 1953, 42, N° 4 April 474-477.

- BODIAN E.L.,
  Skin manifestations of Conradi's disease (chondrodystrophia congenita punctata)
  Arch.of dermatology Tome 94 - 1966 - 743-748.

- BERGSTEDT J., KARLEN K.H.,
Chondroangiopathia calcarea sen punctata (chondrodystrophia calcificans congenita)
Monatsschrift für Kinderheilkunde - Berlin 1954 102 N° 7 Juli 347-349.

- BOSSI R., PISANI G.,
Stippled epiphyses in a newborn infant without micromelia
British journal of radiology London 1954 27, N° 320 August 449-452.

- BRIGGS J.N., EMERY J.L., ILLINGWORTH R.S.,
Congenital stippled epiphyses.
Archives of disease in childhood London 1953,28 N° 139 June 209-212.

- BURTON I.F., DEVINE H.W.,
Chondroangiopathia calcarea seu punctata.
Americain journal of roentgenology - radiumtherapy and nuclear medicine - Springfield 1962,88 September 470-475.

- CONRADI E.,
Vorzeitiges aufreten von knochen und eigenartigen verkalgskungskernen bei chondrodystrophia foetalis hypoplastica
Jahrb. Kinderheilk und phys. erz 80 1914 86-97.

- COHEN-SOLAL, MANDE
Un cas de forme majeure de maladie congénitale des épiphyses ponctuées avec étude histologique.
Semaine des Hôpitaux-Ann.de Pédiatrie Vol.15 n° 11 Décembre 1968 2717-2731.

- COLOMBO M.L., CASTELLO D.,
Descrizione di un caso di chondroangiopatia calcarea seu punctata a probabile etiologicq luetica.
Min. Red. Torino 1962 14 N° 43 27 octobre 1164-1168

- COMMINGS D.E., PAPAZIAN C., SCHOENE H.R.,
Conradi's Disease. Chondrodystrophia calcificous congenita, congenital stippled epiphyses.
Journal of pediatries Tome 72. 1968. PP.63-69.

- CHRISTIAENS C., DUBOIS O., NUYTS J.P.,
La maladie congénitale des épiphyses pointillées (à propos de deux observations)
Lille Med. 1965 - X - N° 6 591-598.

- COUETTE Thèse Lyon 1953

- EBEL D., et KEUTH U.
Extreme mikromelie bei chondrodysplasia calcifians congenita. Zugleich ein beitrag zur actiologie.
Zeitschrift vi Kinderheilkunde, Berlin 1959, 82, N° 1 pp. 59-63.

FRASER F., SCRIVER J.B.,
A hereditary factor in chondrodystrophia calcificans congenita.
In New England Journal of Medecine 1954 , 250, N° 7 pp. 272-277.

- FABECIC - SABADI V., OBERITER V., VIDAKOVIC Z., SMERDEL S.,
Chondrodystrophia congenita punctata (syndrome Conradi)
Archiv za zastitu majke Z Djeteta
Zagreb Yougoslavia 1965 - 9 - 214-220.

- FORD O.D., SCHNEIDER M., BRANDON J.,
Congenital stippled epiphyses
Pediatrics, Springfield 1951, 8, N° 3
september pp. 380-392.

- FRANK W., DENNY M.B.,
Dysplasie Epiphysialis punctata. Report of a case and review of litterature.
The Journal of Bone and Joint Surgery
London 1954, 36 B, N° 1 February pp. 118-122.

- FRITSCH H., MANZKE H.,
Chondrodystrophie calcificans connata (Conradi Hunnermann's syndrom)
Arch Kinderheilk 1963, 169, 3, pp. 235-254.

- GUBERM SALISACHS L., CLARET COROMINAS I., DOMENECH CLAROS A.,
Chondrodystrofia calcificans congenita.
Acta Ped. Espanola Madrid 1957, 15, N° 171,
marzo - pp. 197-202.

- GAMBA R., BORGHERIMI A., SORAMAE E.,
La malattia della epifisi puntate. Act. Paed. Lat. 1966, 19, N° 1 18-30.

- GEERING P.,
Uber chondrodystrophia calcificans congenita gynaecologia Basel 1965, 160, pp. 166-182.

- GOUZOT B.,
A propos de 2 cas de mal. des épiphyses pointillées.
Thèse Med. Bordeaux 1965.

- GOFFIN - Thèse Lille 1957.

- HORAMSKY
Chondrodystrophia calcificans congenita in an infant. Ceskol. Ped. 1965, 20, N° 9 798-799.

- JADOUL R.,
La maladie congénitale des épiphyses ponctuées.
Acta paediatrica Belgica Vol. 15 Fex. 4. 1961
pp. 207-221.

- JEUNE M., LARBRE F., CARRON R., COUETTE P.,
La maladie des Ep. pointillées on calcinore foetale epiphysaire chondrodystrophiante.
Arch. Fr. de Ped. Tome X N° 9, 1953, 914-941.

- JOSEPHSON B.M. et ORIATTI
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Pediatrics, Springfield 1961, 28, N° 3
September pp. 425-435.

- KASER H.,
Chondrodysplasia calcificans congenita.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift
Basel 1957, 87, N° 22 , 1, Juni.

- KARLEM A.G., et CAMERON J. A.P.,
Dysplasia epiphysiolis punctata. Report of a case with discussion.
The Journal of Bone and joint Sungery. London 1957, 39. B. N° 2 May pp. 293-301.

- KASS A.,
Chondrodystrophia calcificans congenita punctata ("stippled epiphyses")
Acta Pediatrica Uppsala 1955, 44, Suppl. N° 103 p. 134.

- KAUFFMANN J.,
A contribution to chondrodystrophia calcificans congenita.
Mschr. Kinderheilk 1965, 113, 589-591.

- KRIGE H.N.,
A case of dysplasie epiphysialis punctata
South African Med. Jl. Radiol. 1965 3 - 2 pp. 38-39.

- LAMY - MAROTEAUX
Les chondrodystrophies genotypiques 1961
(Exp. Scient. Fr.)

- LAZZARI R.,
Contributo casistico allre chondrodystrofia calcificanti congenitale (descrizione di due casi)
Clin. Ped. Bologne 1965, 47, N°5 pp. 416-424.

- LE MAREC B., SENEGAL J., BOGUAIS M.T., LE BERRE C.,
Association d'une maladie des épiphyses pontuées et d'une trisomie 21 chez un nouveau-né. Observation communiquée avant sa publication (CHU de Rennes).

- LIGHT J., JESIOTR M.,
Chondroangiopathia calcared seu punctata. (chondrodystrophia calcificans congenita) an atypical, stationary form of the disease. American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Muclear Medecine, Springfiels 1957, 78, N° 3 September pp. 492-498.

- LISCHI G., MENICHIMI G.,
Evolution clinique et radiologique de la chondropathie calcifiante congénitale.
Helvetica Pediatrica Acta. Tome 20, 1967
pp. 289-301.

- LOVE Thèse Mantes 1962.

- MATHIESEN - FRITS R.,
Shipping of the proximal femoral epiphysis. Thirty cases treated by drilling.
Acta orthopaedica Scandinava, Kopenhavn 1957, 27, N° 2 pp. 115-125.

- MAGGIONI P., (Résumé)
Prog. Med. Napoli 1963, 19, 9, p. 285.

- MARTIN - MULLON - BEAUVIEUX - GOUZOT B.,
Polydysplasie congénitale rare : chondrodystrophie calcifiante pontuée, hypoplasie musculaire avec dysplasie cutanée de la paroi abdominale et malformation sévère des trectus urinaires.
Arch. Franc. Ped. 1966, 23, N° 2 pp. 245-246.

- MAYER
Contribution to the clinical picture of chondrodystrophia calcificans congenita.
Z. Kinderheilk 1964, 91, pp. 282-296.

- MEADON S.R.,
Mongoloïd features with normal chromosomes.
Dysplasia epiphysialis punctata.
Proc. R. Soc. Med. 1967, 60 pp. 894-895

MELNICK J.C.
Chondrodystrophia calcificans congenita.
American Journal Di Child. 1965, 110, pp.218-225.

- MENICHINI G., DERIU L.,
La chondroangiopathia calcarea punctata.
(contributo clinico radiologico)
Minerva Pediatrica Torino 1959, 11, N° 14, 7, April pp. 407-415.

- MILCOU S.M., PITIS M., STAMESCO V., IONESCO V., COTTLIEB H.,
Etudes histologique et histochimique de la biopsie du cartilage de croissance dans divers cas de troubles du développement.
Ann. de Ped. 38ème Année N° 81, 2 Nov. 1962 pp. 582-590.

- MOSEKILDE E.
Stippled epiphyses in the newborn and in infants
Acta radiologica Stockhoml 1962, 37, N° 3-4 Mars, Avril pp. 291-307.

- PALITZSCH D.,
An additional case of chondrodystrophie calcificans congenita.
Arch. Kinderheilk 1964, 171, pp. 79-83.

- PAUL S.S., RAAD P., MULLICK P., KALLIAMA P.,
A case of chondrodystrophia calcificans congenita.
Arch. Dis. Child. 1963, 38, pp. 632-635.

- PAUL - LESTER W.,
Punctate Epiphyseal dysplasie. (Chondrodystrophia calcificans congenita). Report of a case with nine year period of observations.
American Journal of Roentgenology, Radiumtherapy and nuclear medecine.

- PHILIPS L.,
Chondrodystrophia calcificans congenita.
In the New Zealand Medical Journal, Wellington
1957, 56, N° 311 February pp. 22-27.

- PICHOT-JANTON G., COUTEL Y., JEZEQUEL Ch., JARRIAU Ph.,
Maladie congénitale des épiphyses pointillées
Ouest Medical 17ème année N° 6
25 mars 1964 pp. 313-319.

- RANSOME - KUTI O.,
Chondrodystrophia congenita punctata in an
African child.
West Af. Med. Jl. 1965, 14, pp. 69-74.

- RAYMOND - FOURNIL
Thèse Med. Paris 1912.

- SAVIGNAC E.M.,
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Radiology - Syracuse 1952, 58, N° 3 March
pp. 415-420.

- SACREZ R., LEVY J., GIGONNET J.P., ROTH N.,
Maladie congénitale des épiphyses pointillées.
Arch. Fr. de Ped. 1965, 22, pp. 991-1000

- SAUGIER J.,
La maladie des épiphyses pointillées.
(5 observations nouvelles)
Thèse Med. Paris 1964 N° 825.

- SCHONEMBERG H., et SCHALLOCK G.,
Zur keuntnis der chondrodysplasia calcificans congenita und ihrer Beziehungen zur chondrodysplasia foetalis.
Annales Pediatrici, Basel 1953, 180, N° 3 März, pp. 129-162.

- SELAKOVICH W.G., WHITE J.W.,
Chondrodystrophia calcificans congenita. Report of a case Journal of Bone and joint Surgery.
Boston 1955, 37, A, N° 6 December pp.1271-1277.

- SHARMA M.L. AMAND J.S.,
Chondrodystrophia calcificans congenita.
Journal Indian Med. Ass. 1964, 43, N° 3
pp. 126-128.

- SHEACH J., MIDDLEMISS J.H.,
Dysplasia epiphysialis punctata. (Case report)
The British Journal of Radiology - London 1956, 29, N° 338 - February pp. 111-113.

SILVERMAN M.,
Dysplasies épiphysaires : entité protéiforme.
Ann. Radiol. 1961, N° 9-10 pp. 833-867.

- SOREL M.M., BARBIER A., BOUISSOU - REGNIER C., MONLOUIS.,
Toulouse Med. 62ème année N° 5
Mai 1961 pp. 309-336.

- SPRANGER -
Le caractère hétérogène de la chondrodysplasie ponctuée.
Fortschr. Röentgenstr. déc. 1970, 113, N° 6, mars 1971, 114, N° 3, pp. 327-335.

- STRAIGHT B.,
Chondrodystrophia calcificans congenita. (Stippled Epiphyses)
Clinical proceedings of the children's hospital 1954, 10, N° 9, pp. 182-188.

- STUVE A.M.,
Zur chondrodystrophia calcificans congenita.
Leipzig 1953, 21, N° 7, pp. 314-317.

- SWOBODA W.,
Beitrag zur chondrodystrophia calcificans congenita. Ein abortiver Fall dieser Erkrangkung.
Annales Peediatrici - Basel 1950 - 175 - N° 4 october pp. 322-342.

- TEMSTET E.,
Contribution à l'étude de la maladie des épiphyses pointillées on C.C.C.
Thèse Med. Paris 1964, N° 444.

- WENZL J.E., IVINS J.C., STRICKLER G.B.,
Punctate epiphyseal dysplasia another cause of leg. length inegality
Journal of Pediatrics, St Louis 1961, 59, N° 3 September pp. 390-393.

- YAKOVAC C.,
Calcareus chondropathies in the newborn infant
Arch. Path. (Chicago) N° 57, 1954, pp. 62-79.

Vu,le Président de Thèse

Mr. le Professeur MALLET

Vu, le Doyen de la Faculté

Necker-Enfants-Malades

Mr. le Professeur JEROME

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET